

FACULTÉ DE MÉDECINE PITIÉ - SALPÊTRIÈRE

ANNÉE 1971

PARIS

N°

36

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

REYNIER Philippe

Né le 1-1-41 à La Tronche (38)

Interne des Hôpitaux de Paris.

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

L'INSUFFISANCE ANTEHYPOPHYSAIRE DU SUJET AGE

A propos de 12 observations

Président : M.P. BERTHAUX - Professeur

FACULTÉ DE MÉDECINE PITIÉ - SALPÊTRIÈRE

ANNÉE 1971

N° _____

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

REYNIER Philippe

Né le 1-1-41 à La Tronche (38)

Interne des Hôpitaux de Paris.

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE _____



L'INSUFFISANCE ANTEHYPOPHYSAIRE DU SUJET AGE

A propos de 12 observations

Président : M.P. BERTHAUX - Professeur



A MES PARENTS

A MES GRANDS PARENTS

A MA FEMME

A MES ENFANTS

A MES BEAUX PARENTS

A MA FAMILLE



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550415_0007

À Monsieur le Professeur P. BERTHOUX

Qui a bien voulu nous faire
l'honneur d'accepter la
présidence de cette thèse.

A Monsieur le Professeur J. VIGNALOU

Qui nous a inspiré le sujet de ce travail.

En témoignage de notre profonde gratitude.

A Monsieur le Docteur J.P. DOUCHON

En remerciements de l'aide et des
conseils qu'il nous a prodigué.

A MES MAITRES D'EXTERNAT :

Monsieur le Docteur LEIDOVICI
Monsieur le Professeur CONTE
Monsieur le Professeur RICHET
Monsieur le Professeur ANDRE
Monsieur le Professeur SERINGE
Monsieur le Professeur BLANCHON
Monsieur le Professeur BUGÉ
Monsieur le Professeur BRICAIRE

A MES MAITRES D'INTERNAT :

Monsieur le Professeur A.D. NENNA
Monsieur le Professeur A. DOMART
Monsieur le Professeur J. CAMBIER

A Monsieur le Docteur Ph. DURET

Hôpital N.D. du Bon Secours

À Monsieur le Professeur H. DEN AYED

Hôpital Charles Nicolle Tunis

En témoignage de ma profonde reconnaissance

L'INSUFFISANCE ANTE-HYPOPHYSAIRE DU SUJET AGE

A PROPOS DE 12 OBSERVATIONS

I- INTRODUCTION

L'insuffisance antéhypophysaire de l'adulte est souvent un diagnostic difficile à porter. Celle du vieillard risque de l'être encore plus (ZERNY - 100) car le tableau clinique peut faire évoquer de prime abord une sénilité par le ralentissement psychique, l'atrophie cutanée, la dépilation, d'autant que tous ces signes surviennent très progressivement pouvant ne pas inquiéter l'entourage des malades. Il est souvent difficile, d'autre part, de faire préciser à ces personnes âgées, plus ou moins valides, la date et la chronologie exacte de leurs troubles si tant est qu'ils s'en plaignent. Or un diagnostic précoce est important car l'évolution se fait fatalement vers le coma hypopituitaire, parfois très brutalement, dont on sait la gravité, et qui se grève d'une très forte mortalité surtout chez le vieillard particulièrement fragile.

L'hypopituitarisme du sujet âgé, s'il n'est pas fréquent, n'est pas un diagnostic d'exception. Nous avons pu en étudier 12 cas colligés en quelques années, la plupart de ces malades étant des pensionnaires d'hospice.

Après une étude du fonctionnement de l'antéhypophyse chez le sujet âgé et des glandes tributaires de l'hypophyse, nous tenterons d'apprécier la valeur, chez le vieillard, des signes du syndrome de SHEEHAN, insuffisance antéhypophysaire la plus pure.

II- L'ANTEHYPOPHYSE DU SUJET AGE

Le terme d'éternelle jeunesse, consacré à l'hypophyse, ne semble pas être dénué de fondement. Il s'avère que les fonctions antéhypophysaires du sujet âgé sont parfaitement conservées ; les phénomènes de sénescence n'ont pas pour cause une involution hypophysaire. Certains auteurs, sur les résultats d'expérience comparée entre des rats hypophysectomisés et des rats normaux, pensent même, au contraire, qu'un des facteurs d'accélération du vieillissement et des maladies du 3ème âge soit dû au fonctionnement normal de l'hypophyse.

Macroscopiquement : il paraît bien établi que l'hypophyse ne subit pas de modifications importantes avec l'âge. Si RASMUSSEN, que cite EVERITT (23), note une diminution en taille et en volume de l'hypophyse à partir de la quarantaine et une diminution concomittente de la vascularisation, CALLOWAY (10), à propos d'une étude portant sur près de 500 autopsies de sujets d'âges très différents, ne note pas de modifications significatives du poids de l'hypophyse suivant l'âge. Il en est de même pour MOSCA (62).

L'examen macroscopique systématique de l'hypophyse est normal dans un groupe de près de mille vérifications anatomiques de sujets de plus de 65 ans, pensionnaires à l'hospice d'Ivry (moyenne d'âge : 82 ans).

L'histologie de l'hypophyse est différente chez le vieillard. Le pourcentage des cellules chromophobes est un peu augmenté. Le pourcentage des cellules acidophiles est par contre diminué. Les cellules acidophiles et basophiles sont plus vacuolisées. Chez les femmes ménopausées, on note une hyperactivité de ces deux types cellulaires.

Le tissu conjonctif interstitiel est lui aussi augmenté dans l'hypophyse des sujets âgés tandis que des petits adénomes et des zones d'hyperplasie sont observées dans un assez fort pourcentage (EVERITT - 23).

Biologiquement, les études de la sécrétion des différentes hormones de l'antéhypophyse ne montrent pas de différence très importantes entre l'adulte jeune et le sujet âgé.

a) La fonction gonadotrope ne s'altère absolument pas avec l'âge.

JOHNSEN (44), par le dosage des gonadotrophines urinaires (méthode biologique), fit une étude comparative entre des femmes en activité génitale, des femmes ménopausées de 50 à 64 ans, et des femmes âgées de 65 à 87 ans.

Pour les femmes en activité génitale, la moyenne d'élimination des gonadotrophines urinaires est de 22 us/24 h.

Chez les femmes de 50 à 64 ans, elle est de 210 us/24 h.

Pour celles de plus de 65 ans, l'élimination est de 142 us/24 h.

Ces résultats concordent avec ceux de HAMILTON (38), de RANDALL (72). Les méthodes des dosages immunologiques confirment les résultats des dosages biologiques. ROSSELIN et DOLAIS (74) trouvent une augmentation du taux des FSH plasmatique chez les sujets âgés (15 femmes âgées de 60 à 91 ans ont des taux oscillant entre 14 $\mu\text{g/ml}$ et 30 $\mu\text{g/ml}$.)

FRANCHIMONT (25) note des taux de FSH normaux chez les femmes ménopausées en bonne santé.

Le dosage de la LH plasmatique donne des résultats beaucoup plus élevés chez les patientes ménopausées. GRUNEWALD (37)

trouve des chiffres de 320 uI/l et même 500 uI/l en plateau alors que pour les femmes en activité génitale, le taux maximum est de 320 uI/l au milieu du cycle en période ovulatoire. FRANCHIMONT (25), WIDE (93), HELLER (39), KELLER (48) notent également des taux de LH plasmatique élevés.

Chez l'homme : le taux des gonadotrophines est lui aussi élevé, certes moins que chez la femme âgée, mais plus que chez l'homme jeune. Dans son étude portant sur 118 hommes entre 25 et 96 ans, JOHNSON (44) trouve une moyenne de 37,1 us/24 h pour les hommes de plus de 75 ans, 50 us/24 h pour ceux de 65 à 74 ans alors que le taux moyen d'élimination des gonadotrophines urinaires chez l'adulte jeune n'est que de 29,6 us/24 h.

Il n'a pas été fait beaucoup d'études du dosage plasmatique de FSH et de LH chez l'homme. GRUNEWALD (37) estime les valeurs de LH entre 30 et 200 uI/l, mais l'âge des patients n'est pas précisé.

ROSSELIN (74), à propos d'un homme de 75 ans atteint d'une insuffisance thyroïdienne primitive trouve un taux de FSH plasmatique de 4,2 μ g/ml, ce qu'il considère comme un peu élevé.

Nous voyons donc que la fonction gonadotrope n'est pas du tout altérée par l'âge aussi bien chez la femme que chez l'homme. L'importante sécrétion de gonadotrophines chez la femme est évidemment dûe à une baisse de la fonction ovarienne. Il faut pourtant apporter une restriction à cette notion d'hypergonadotrophinurie post-ménopausique. GUINET (37 bis) pense que l'intensité du processus de vieillissement et certaines conditions pathologiques associés peuvent entraîner un retour à la normale des FSH. A âge et ancienneté de ménopause semblable, une femme diabétique a plus de chance d'avoir une hypogonadotrophinurie qu'une autre. Une grande anémie, une hypothyroïdie primitive

peuvent également provoquer une baisse des gonadotrophines urinaires. Il y a donc des conditions générales qui font que l'hypophyse se trouve parfois dans l'impossibilité de secréter son taux de FSH. En modifiant ses conditions générales, elle reprendra son rythme antérieur.

b) La fonction somatotrope est stable de l'adolescence à la vieillesse. GERSHBERG (31) note une teneur constante de l'hypophyse en hormone de croissance.

A partir de 8 sujets âgés de 80 à 95 ans, CARTLIDGE (11) étudie les effets d'une épreuve d'hypoglycémie provoquée par l'insuline sur la sécrétion de l'hormone de croissance. Avant l'insuline, les taux de base des HGH étaient identiques à ceux des sujets jeunes (entre 3 et 6 μ g/100 ml).

Après injection d'insuline, le taux des HGH monte entre 27 et 50 μ g/100 ml tandis qu'il note une chute importante des acides gras libres plasmatiques. L'indice de remontée des acides gras libres, normal chez tous les patients, fait penser que les facteurs hypophysaires et particulièrement les HGH, qui stimulent la remontée des acides gras plasmatiques, sont intacts.

Ces résultats sont tout à fait superposables à ceux de GREENWOOD (35) et ceux de WILKINSON (94) concernant une population d'adulte jeune (après stimulation insulinique, les taux de HGH sont passés de 2,6 à 3 μ g/100 ml à 38 μ g/100 ml). LARON (53), étudiant 19 sujets de plus de 65 ans, trouve une réponse imparfaite des HGH à l'insuline chez 4 patients mais le stimulus hypoglycémiant n'avait pas été satisfaisant dans ces 4 cas.

c) La fonction thyroïdienne

Les dosages immunologiques ont permis de se rendre compte de la capacité thyroïdostimulante de l'antéhypophyse.

A la lumière de travaux récents, il paraît exister une diminution avec l'âge de l'activité thyroïdienne. BAKKE et LAWRENCE (3) trouvent que le taux moyen de Tsh contenu dans l'hypophyse de sujets de moins de 50 ans est de 210 milli-unités tandis que chez 32 sujets de plus de 50 ans, le taux moyen de TSH n'est que de 82 milli-unités.

BOTTARI (8), ODELL (66), notent des taux de TSH plus bas chez le sujet âgé que chez l'adulte jeune. A l'inverse, FREYCHET (26) ne trouve pas de modification sensible des TSH chez les femmes ménopausées par rapport à des adultes.

Au cours de l'insuffisance thyroïdienne primitive, on note une augmentation considérable du taux de TSH. Il semble néanmoins que cette augmentation soit très nettement moindre chez le sujet âgé que chez l'adulte jeune (ODELL - 65), mais trop peu d'études ont été faites chez le sujet âgé pour que l'on puisse conclure à une modification constante et naturelle. Il existe un certain degré d'involution de la glande thyroïde au delà de la cinquantaine. WILLIAM (95), comme MAC GAVACK (57) sur une étude portant sur 610 sujets âgés, notent une diminution du poids et de la taille de la glande thyroïde. Histologiquement, les follicules sont fréquemment atrophiques avec des petites cellules. Il existe de nombreuses aires microkystiques qui sont éparpillées dans un tissu conjonctif dense, infiltré de petites cellules rondes, ces aspects ressemblant un peu à ceux des thyroïdites. WILLIAM (95) ne trouve pas de corrélations entre infiltrats lymphocytaires et Ac. antithyroïdiens chez le sujet âgé comme on peut le voir au cours des thyroïdites du sujet jeune. Dans un recrutement nécropsique de 500 thyroïdes de sujets âgés, CHOMETTE (12 bis), trouve 16 % de thyroïdite lymphocytaire, essentiellement chez la femme et dans les 9^e et 10^e décennie. La thyroïde est le siège d'infiltrats lymphoïdes inflammatoires

et d'altérations épithéliales dégénératives du parenchyme glandulaire. A ces deux signes s'adjoignent à des degrés divers des signes attestant d'une hyperactivité fonctionnelle et de remaniements scléreux. BASTENIE (3 bis) relève 32 % de thyroïdites à l'autopsie de femmes indemmes d'affection thyroïdienne. La statistique de GOUDIE (32) est de 28 %.

Si le M.B., la courbe de fixation de l' I_{131} sont abaissés chez le sujet âgé, par contre le taux moyen de l'iodoprotidémie est normal (WILLIAM 95, MOSTBECK 63, LEDERER 51, CARTLIDGE 11). L'épreuve de stimulation par le TSH entraîne une élévation de l'iodémie moindre que chez le sujet jeune. LEDERER (51), à propos d'une étude portant sur 17 sujets âgés de 70 à 86 ans, note une augmentation de 76 % de l'iodémie par rapport aux taux de base alors qu'elle est de 117 % chez le sujet jeune.

d) La fonction corticotrope

Une étude récente de KAALUD-JENSEN (46) portant sur 28 patients de plus de 66 ans, ne montre aucune différence notable de la concentration sérique moyenne de l'ACTH entre homme et femme, entre l'adulte jeune et le vieillard.

L'excrétion urinaire des 17 OH stéroïdes et des 17 céto-stéroïdes est notablement plus basse chez le sujet âgé que chez le sujet jeune et ceci surtout pour les 17 céto-stéroïdes. UOZUMI (89) estime que l'excrétion des 17 OH est à 3 mg/24 h chez les personnes de plus de 60 ans et celle des 17 céto-stéroïdes à 2 mg/24 h.

HICKLER (42), SAMUEL (75 bis), PANSU (70), notent également une baisse nette des 17 céto-stéroïdes estimée à 65 % de la valeur normale. En fait, si l'on rapporte ces résultats à la masse protoplasmique active par le dosage adjacent de la créatininurie, on s'aperçoit qu'ils sont sensiblement identiques à ceux de l'adulte. En raison de la fréquence des troubles vasculaires,

hépatiques, rénaux des personnes âgées, le taux d'excrétion urinaire des corticostéroïdes ne donne pas une indication valable sur le taux des hormones circulantes. Aussi le dosage des corticostéroïdes plasmatiques est-il plus intéressant.

HOSCHTAEDELT (41), GRAD (33) ne notent pas de différence de la cortisolémie entre les sujets âgés et jeunes, entre les hommes et les femmes âgées.

CATLIDGE (11) estime le cortisol plasmatique des sujets âgés entre 11 et 25 μ g/100 ml, ce qui correspond aux chiffres donnés par GREENWOOD (35) et WILKINSON (94) pour les adultes jeunes. KAALUND-JENSEN (46) trouve chez 70 patients de plus de 66 ans des taux normaux du cortisol plasmatique. Chez 5 de ces patients il fit une étude simultanée des variations circadiennes de l'A.C.T.H. et du cortisol plasmatique ; ils sont strictement superposables à ceux de l'adulte jeune. SILVERBERG (76) trouve des résultats identiques chez 16 vieillards de 72 à 95 ans. GREEN (34), par contre, note des taux élevés du cortisol plasmatique chez le vieillard à minuit (10,6 μ g/100 ml alors que chez l'adulte il est de 3,3 μ g/100 ml) sans pouvoir l'expliquer.

Les résultats des tests de stimulation et de freination hypophysaire sont discordants suivant les auteurs. Après l'épreuve d'hypoglycémie provoquée, CATLIDGE (11), trouve une élévation du cortisol plasmatique plus basse que la normale chez 7 patients âgés de 65 à 71 ans. GREEN (34), par contre, ne note pas de différence avec les résultats des sujets jeunes. PALLONE (68), chez 13 sujets de 65 à 75 ans note une augmentation de 23 % de l'excrétion urinaire des 17 OH après métopyrone contre 127 % chez le sujet jeune. PALLONE conclut à une moindre sensibilité de l'hypophyse à la réactivation et la freination.

Conclusion :

Les fonctions hypophysaires du vieillard sont sensiblement identiques à celle de l'adulte jeune.

Pour la pratique courante, il est important de tenir compte de l'âge, dans l'interprétation des résultats des dosages des 17 céto et des 17 OH, de l'épreuve de fixation de l'I₁₃₁.

Par contre, les dosages hormonaux plasmatiques sont fidèles, car ne variant pas avec l'âge.

.
..

O B S E R V A T I O N S

OBSERVATION N° I -

Mme JUL ... 83 ans est admise à l'hôpital d'Ivry en Octobre 1968 pour une altération de l'EG et des douleurs abdominales apparues depuis 2 à 3 mois.

L'anorexie est globale, l'amaigrissement est impossible à chiffrer (poids : 55 Kg).

Les douleurs abdominales sont mal définies, sans rythme, ni périodicité.

L'interrogatoire révèle l'existence de malaises, faits de sensations vertigineuses, s'accompagnant d'importantes sueurs et en partie calmées par la prise de thé sucré. Ces malaises surviennent vers 11 h. Ils évoquent une origine hypoglycémique.

L'inspection de la malade fait envisager un panhypopituitarisme :

- pâleur du visage et de tout le corps ; la peau est fine .
- très fines rides sur le front ;
- cheveux secs, sourcils clairsemés, peau sèche ;
- il n'y a par contre pas de dépilation axillaire et pubienne ;
- les mamelons ne sont pas dépigmentés ;
- frilosité ++
- ralentissement psychique important : la malade parle lentement, cherche ses réponses ;

L'examen cardiovasculaire révèle une TA à 15-9, une bradycardie sinusale à 60. Il existe un bloc de branche gauche complet à l'ECG, une hypertrophie ventriculaire gauche à la radiographie thoracique.

- la palpation du corps thyroïde ne révèle rien d'anormal ;
- la température est normale.

Mme JUL ... a été ménopausée à l'âge de 55 ans. Pas de bouffées de chaleur post-ménopausique.

Aucun syndrome hémorragique de post-partum ou autre.
Pas d'antécédents diabétiques.

Aucun signe clinique évoquant une néoformation ancienne.

Examen biologique :

- NFS : G.R. : 4.200.000 Hb : 11,5 g/100 ml. Charge corpusculaire Hb : 27 $\gamma\gamma$ VGM : 81 μ^3 .

G.B. : 6.700 PN : 62 % E : 2 % L : 29 % M : 6 %

- Glycémie à jeun : 0,75 g/l (Technicon)
- Urée sanguine : 0,25 g/l
- Créatinine : 12 mg/l
- Protides totaux : 61 g/l

Alb : 50 % α 1 : 4 % α 2 : 14 % β : 13 % γ : 19 %

- Cholestérol : 2,40 g/l

- Ionogramme sanguin : Na : 133 mEq K : 3,8 mEq
Cl : 90 mEq RA : 20,5 mEq

- Ionogramme urinaire : NA : 1,80 g/24 h K : 0,70 g/24 h

Exploration endocrinologique

- FSH : taux inférieur à 3 US/24 h.
- Epreuve d'hyperglycémie provoquée per os : avant 50 g de glucose : 0,70 g/l - 1 h : 1,05 g/l - 2 h,30 : 0,90 g/l - 3 h : 0,80 g/l - 4 h : 1,15 g/l
- Réflexogramme achilléen : 340 milliseondes (kinemomètre)
- Iode total : 1,5 ~~8~~/100 ml Iode hormonal : 1,2 /100 ml
(Résine Dowex 50)
- Cortisolémie : 13 ~~μ~~g/100 ml puis 19 ~~μ~~g/100 ml (résultats douteux car mise en route du dosage).

Une étude du sodium plasmatique et urinaire de la kaliémie a été faite avant et sous 30 mg d'hydrocortisone, le régime étant normalement salé.

	Av. Hydrocortisone			30 mg hydrocortisone			
Na plasmatique	133	124	126	133	139	139	141
Na urinaire			4,50	0,30		0,70	2,30
K plasmatique	4,1	3,8	3,7	4,3	4,2		3,8

Au cours de cette épreuve, il n'y a pas eu de modification du poids. La TA a oscillée entre 16/10 et 13/10.

Radio de la selle turcique : normale.

Examen campimétrique : normal.

La malade est mise à 30 mg d'hydrocortisone dans un premier temps. L'opothérapie thyroïdienne est commencée 15 jours plus tard à la dose de 1 cg, puis 2 cg, pour atteindre progressivement 5 cg d'extrait thyroïdien sans modification clinique et électrique cardiaque. Au bout de 2 mois de traitement, l'état de la malade est excellent. Biologiquement, le réflexogramme est à 280 ms, la glycémie à 0,90 g/l, la natrémie à 141 mEq/l.

Conclusion : insuffisance antéhypophysaire chez une femme de 83 ans touchant principalement la fonction gonadotrope et thyrotrope. L'existence d'accidents hypoglycémiques et d'une hyponatrémie franche (qui s'est corrigée sous hydro-cortisone) évoquent également une insuffisance corticotrope. Il n'a pas été retrouvé d'étiologie.

.
..

OBSERVATION N° 2 -

Mr LEC ... est adressé à l'Hospice d'Ivry en 1958, à l'âge de 59 ans. En 1953, il a été hospitalisé pour un épisode infectieux pulmonaire droit. Au cours de cette hospitalisation, on a été frappé par :

- une pâleur du visage et des téguments ;
- une pâleur des muqueuses ;
- une dépilation complète axillaire et pubienne ;
- des organes génitaux externes atrophiques : verge peu développée, testicules du volume d'une olive faisant évoquer une insuffisance antéhypophysaire.

L'examen cardiovasculaire notait une bradycardie sinusale à 55/mm, une TA basse à 10/5. L'ECG était normal.

La température était normale. Poids : 55 kg - taille : 1m,52.

On ne possède aucun renseignement sur les antécédents du malade, aucune notion sur ses activités sexuelles.

Examens biologiques :

- NFS : G.R. : 2.850.000/mm³ Hb : 80 %
G.B. : 4.000 PN : 45 % E : 1 % L : 44 %
- Urée sanguine : 0,45 g/l
- Protides totaux : 56 g/l
- Phosphorémie : 41 mg/l
- Cholestérol total : 2,05 g/l Lipides : 6,50 g/l

Examens endocrinologiques :

- FSH : inférieur à 3 Us/24 h
- 17 céstostéroïdes : 1 mg/24 h
- Métabolisme basal : - 24 %
- Courbe de fixation de l'I¹³² : normale
- Radio de la selle turcique : normale
- Champ visuel : normal.

Le malade était traité par 10 cg d'extrait thyroïdien et 15 cg d'hydrocortisol.

Il n'a pas été retrouvé d'étiologie à cette insuffisance antéhypophysaire prédominant sur la fonction gonadotrope et corticotrope.

Le malade est décédé en Mars 1960 à l'Hospice d'Ivry. Nous n'avons pas de renseignements sur la cause du décès.

OBSERVATION N° 3 -

Mme POT ... âgée de 71 ans, est entrée à l'Hospice d'Ivry en Mai 1966.

Nous n'avons que très peu de renseignements sur cette malade de 1966 à Aout 1968 : en 1966, une glycémie était à 0,80 g/l. En 1967, la malade aurait présenté des accès hypothyroïdiques pour lesquels un ECG a été fait et s'est révélé normal. Peut-être s'agissait-il d'accès hypoglycémiques.

En Août 1968, le diagnostic d'insuffisance antéhypophysaire est évoqué sur des brusques accès hypothermiques (35°2) associés à une chute de la TA. En urgence sont faits une glycémie (0,70 g/l), un ionogramme sanguin (Na : 137 mEq - K : 4,7 mEq).

L'examen clinique note :

- une pâleur des téguments ;
- une peau froide, sèche, fine ;
- des cheveux clairsemés avec un début de calvitie ;
- un signe de la queue des sourcils ;
- une dépillation axillaire et pubienne totale ;
- des ongles striés et aplatis ;
- une constipation ;
- l'apathie est discrète ;
- il n'y a pas de macroglossie, pas de frilosité ;
- la malade se plaint d'autre part de violentes céphalées tenaces ;
- la température est normale ;
- le pouls est à 62. Les bruits du coeur sont assourdis.
la TA est à 13/8
- ECG : ondes T plates

Palpation de la thyroïde normale.

Examens biologiques :

- NFS : G.R. : 4.365.000 Hb : 14,1 g/100 ml
Charge corpusculaire Hb : 32,5
Vol. corps : 99 μ^B
- G.B. : 5.500 PN : 48 % E : 4 % L : 39 %
- Urée sanguine : 0,40 g/l
- Protides totaux : 66 g/l - Calcémie : 88 mg/l -
Phosphorémie : 38 mg/l
- Glycémie : 0,80 g/l
- Cholestérol : 3,15 g/l
- Ionogramme sanguin : Na : 139 mEq K : 4,3 mEq Cl : 100 mEq

Examens endocriniens :

- FSH inférieur à 5 US HGP : 1/2 heure : 1,10 g/l
per os 2 heures : 1,40 g/l
- 17 céstéroïdes : 0,8 mg/24 h
- 17 OH stéroïdes : 0,9 mg/24 h
- Le test au métopyrone n'entraîne aucune élévation des
17 OH stéroïdes urinaires.
- Iode hormonal : 3,4 μ g/100 ml Iode total : 5 μ g/100 ml

Les tomographies de la selle turcique montrent des contours difficilement visibles. La selle est très agrandie. Ses parois sont amincies et partiellement détruites, en particulier au niveau du fond de la selle. La lame quadrilatère est très amincie mais reste visible.

L'examen campimétrique n'a pas été fait en raison de l'état psychique de la malade.

En raison de l'absence de retentissement cérébral manifeste, aucun traitement contre cette prolifération tumorale n'a été entrepris. Nous nous sommes contentés d'un traitement

substitutif : 5 cg d'extrait thyroïdien et 10 mg d'hydrocortisone. La malade va bien. Sa température est normale. Le pouls est à 80. La glycémie est à 0,90 g/l.

Conclusion : insuffisance antéhypophysaire découverte à l'occasion d'accidents hypothermiques et hypoglycémiques chez une femme de 71 ans. Cet hypopituitarisme touche les fonctions gonado et corticotrope. La radiographie de la selle turcique révèle une tumeur hypophysaire probablement chromophobe.

..

OBSERVATION N° 4 -

Mme ROU ... âgée de 72 ans, est adressée à l'Hôpital d'Ivry le 10.12.1969 pour incontinence sphinctérienne, urinaire et anale. Cette incontinence est survenue du jour au lendemain à la suite d'effort de défécation. Elle présentait une constipation opiniâtre depuis quelques jours, symptôme tout à fait inhabituel chez elle.

En dehors d'une béance anale retrouvée au TR et confirmée à l'anuscopie, on est frappé par toute une série de signes faisant évoquer une insuffisance antéhypophysaire :

- les téguments sont très pâles contrastant avec des conjonctives bien colorées ;

- le visage est un peu bouffi ; le front est parcouru par de très fines rides ;

- la peau est fine - les cheveux clairsemés et soyeux. On note une chute des sourcils ;

- dépilation axillaire et pubienne complète ;
- il n'existe pas de macroglossie ;
- la voix est un peu rauque - il existe un ralentissement psychique net ;
- la malade est très frileuse ;
- il n'existe pas d'hypothermie (d° : 37°) - poids : 65 Kg, taille : 1m,60 ;
- le corps thyroïde révèle un lobe gauche hypertrophié, dur et ligneux ;
- TA : 14/8 - pouls : 80 - ECG : normal ;
- examen neurologique normal.

Mme ROU ... a été réglée à 13 ans. Elle a eu un enfant à 40 ans. Sa ménopause est survenue vers 45 ans. Elle s'est faite sans bouffées de chaleur et n'en a jamais eu depuis.

En 1925 : maladies de Basedow avec goître, tremblements, palpitations, amaigrissement de 10 kg en 4 mois, traité par iode per os.

En 1945 : rechute de la maladie de Basedow, traitée par radiothérapie cervicale (14 séances).

Examens biologiques :

- NFS : G.R. : 4.350.000 Hb : 11,7 g/100 ml
Charge glob : 27,5 ~~XX~~ vol. glob. moyen : 85 μ^3
G.B. : 7.500 PN : 65 E : 2 %
- Urée sanguine : 0,60 g/l - glycémie : 1,05 g/l
- Cholestérol : 4,10 g/l - lipides : 9,45 g/l
- Protides : 74 g/l
- Ionogramme sanguin : Na : 137 mEq K : 4,6 mEq -
Cl : 97 mEq - RA : 23 mEq
- Créatinémie : 16 mg/l

Examens endocriniens :

- FSH inférieur à 5 US à deux reprises.
- 17 OH : 3 mg/24 h puis 2,2 mg/24 h.
- 17 cétoto : 4,2 mg/24 h puis 3,6 mg/24 h.
- Cortisolémie : $3\mu\text{g}/100\text{ ml}$ - $9\mu\text{g}/100\text{ ml}$ à un 2^o dosage.
- Réflexogramme achilléen : 360 ms
- PBI : $3\mu/100\text{ ml}$
- Courbe de fixation I_{131} : 11 % à la 6ème heure - 28 % après 24 heures.
- Gammaphographie thyroïdienne : nette hypofixation en regard du gros nodule situé dans le lobe gauche.

Epreuve d'hyperglycémie provoquée

- Glycémie de base : 0,85 g/l

I/2 h	1 h	2 h	3 h	4 h
1,40	1,50	1,35	1,05	0,50

La flèche d'hypoglycémie est un peu basse.

Test de stimulation

a) Courbe de fixation de l' I_{131} , après 100 u de Tsh
3 jours de suite :

14 % à 2 h,30 - 28 % à la 6ème heure - 54 % à la 24ème heure
 tandis que le PBI montait à 4,7 g/100 ml.

b) Test au métopyrone (4 comprimés de 250 mg en 24 h.)

	(J-1)	(J)	(J+1)
17 OH	1,7 mg/24h	10,5 mg/24h	1,5 mg/24h

Recherche d'Anticorps antithyroïdiens

Ac antithyroglobuline (hémoglutination passive) BOYDEN (+) au I/250

Ac antimicrosomes thyroïdiens (immunofluorescence) +++

Ac anticolloïde thyroïdion (immunofluorescence) (+)

Radio de la selle turcique : normale (champ visuel : normal)

La malade est d'abord mise à une opothérapie thyroïdienne isolée à la dose de 2 cg par jour pendant 8 jours puis 5 cg d'extrait thyroïdien par jour. Au bout de 3 jours de cette dose, apparaît une tachycardie à 90. Un Ecg fait systématiquement (aucun signe clinique de coronarite) révèle l'apparition de lésion sous endocardique dans tout le précordium, témoin d'une coronarite, ce qui amène à baisser les extraits thyroïdiens à 3 cg par jour et adjoindre 30 mg de Propanolone (le 13.2.1970).

Le 16.2.1970, un nouvel ECG montre le retour du segment ST pratiquement à la ligne isoélectrique, tandis que le réflexogramme est redevenu normal (260 ms), le cholestérol a baissé à 3,60 g/l. Durant la période d'opothérapie thyroïdienne isolée, la Ta ne s'est pas modifiée, la natrémie est restée normale (141 mEq), les 17-OH sont restés bas (1,5 mg/24 h). Le dosage des F.S.H. sont restés inférieur à 5 US. On rajoute à l'opothérapie thyroïdienne 20 mg d'hydrocortisone.

Mme ROU ... quitte le service en Mars 1970 avec 3 cg d'extrait thyroïdien, 20 mg d'hydrocortisone et 30 mg de Propanolone. Son état général était excellent, l'apathie avait disparue. La frilosité avait régressée. Le transit intestinal s'est régularisé. Elle est revue régulièrement à la consultation.

Conclusion : insuffisance antéhypophysaire chez une femme de 71 ans touchant la fonction gonadotrope et thyroïdienne. La recherche d'anticorps antithyroïdiens est positive. Ce sont des troubles du transit et des anomalies morphologiques qui ont amené à évoquer ce diagnostic.

La radiothérapie cervicale joue-t-elle un rôle étiologique dans ce cas d'insuffisance anté-hypophysaire ?

.
.

OBSERVATION N° 5 -

Mme LOB ... est entrée dans le Service à l'âge de 88 ans en Août 1970. Elle était traitée pour "myxoedème" par 15 cg (!) d'extrait thyroïdien.

En fait, l'aspect de la malade évoquait beaucoup plus une insuffisance antéhypophysaire :

- peau pâle, blanchâtre, fine ;
- mains sèches - aisselles sèches ;
- dépilation pubienne et axillaire ;
- signe de la queue des sourcils ;
- visage légèrement bouffi - fines rides frontales ;
- constipation - pas de macroglossie - pas d'apathie ;
- friilosité ;
- pouls 65 sinusal - TA : 14/7 - auscultation cardiaque : normale ;
- température normale.

Cette malade a eue 2 enfants, a fait 2 fausses couches qui n'ont pas nécessité d'hospitalisation.

Elle a été ménopausée vers 45 ans. Elle ne se rappelle pas avoir eu de bouffées de chaleur. Il n'y a aucun antécédents hémorragiques.

Examens biologiques :

- NFS : G.R. : 3.400.000 Hb : 9,5 g/100 ml -
Charge Hb : 28 $\times \times$
Vol. Corps. Moyen : $85 \mu^3$
G.B. : 2.500 PN : 33 % E : 4 % L : 53 %
- Calcémie : 88 mg/l - Phosphorémie : 41 mg/l
- Protides totaux : 61 g/l
- Cholestérol : 4,10 g/l - Lipides : 11,10 g/l -
Triglycérides : 2 g/l
- Ionogramme sanguin : Na : 139 mEq K : 4,3 mEq
Cl : 106 mEq RA : 24 mEq
- Urée sanguine : 0,40 g/l - Glycémie : 0,90 g/l

Examens endocriniens :

- FSH inférieur à 3 US/24 h. à 3 reprises alors qu'elle était depuis plusieurs mois sous extraits thyroïdiens ;
- 17 cétostéroïdes : 2,4 mg/24 h.
- 17 OH stéroïdes : 2,6 mg/24 h.
- Iode hormonal (alors que la malade était sous 7 cg d'extrait thyroïdien) :
Iode total : 12 $\times$ /100 ml
Iode hormonal : 5,2 $\times$ /100 ml
- Anticorps antithyroïdes : négatif.

Radio de la selle turque : parois amincies sans être érodées. Le champ visuel au doigt est normal.

La malade est mise à 20 mg d'hydrocortisone et les extraits thyroïdiens sont baissés à 6 cg par jour.

Au bout de deux mois de traitement, excellent état général. La malade est valide, ne se plaint de rien, a un transit intestinal régularisé.

Biologiquement, le ionogramme sanguin est normal, l'anémie s'est corrigée (Hb: 12 g/100ml) le cholestérol est à 3,80 g/l.

Conclusion : insuffisance antéhypophysaire chez une femme de 88 ans touchant la fonction gonadotrope, thyroïdienne et peut être corticotrope. Pas d'étiologie évidente (A noter la persistance d'une hyperlipidémie alors que l'iode hormonal est normal, en faveur d'une hyperlipidémie génétique).

.
.

OBSERVATION N° 6 -

Mme BE... entre à l'Hospice d'Ivry en Septembre 1966. Elle est âgée de 78 ans.

Dès l'inspection, on est frappé par la pâleur contrastant avec des conjonctives bien colorées, peau sèche, friabilité.

- absence de pilosité axillaire et pubienne ;
- signe de la queue des sourcils ;
- chevelure normale mais cheveux soyeux ;
- aspect un peu bouffi du visage avec de fines rides frontales ;
- il n'existe par contre pas d'apathie (malade valide), pas de trouble du transit, pas de macroglossie.
- le pouls est à 76. La TA : 11/6 - Bruits du cœur normaux
- température normale
- corps thyroïde non palpable.

Examens biologiques :

- NFS : G.R. : 4.750.000 Hb : 12,4 g/100 ml -
Vol. Corps. moyen : 85³
- G.B. : 6.700 PN : 56 % - E : 2 % - L : 28 %
M : 2 %
- Urée sanguine : 0,20 g/l
- Glycémie : 0,88 g/l
- Cholestérol : 2,80 g/l - Lipides : 7,60 g/l
- Protides totaux : 66 g/l
- Ionogramme sanguin : Na : 120 mEq - K : 3,8 mEq

EXamens endocriniens :

- FSH inférieur à 5 US/24 h
- 17 cétostéroïdes : 2,2 mg/24 h
- 17 OH stéroïdes : 1 mg/24h
- PBI : 3 g/100 ml

Courbe de fixation de ^{131}I :

2ème heure : 3t % - 6 ème heure : 5 % - 24 heures : 14 %.

Après 3 injections de TSH, la courbe de fixation de l'I₁₃₁ s'élève légèrement (8 % - 11 % - 21 %) ce qui confirme l'origine hypophysaire de l'insuffisance thyroïdienne.

La recherche d'Ac antithyroblobuline (hémagglutination passive) est positive au 1/250.

Une étude de la natrémie, de la kaliémie, de la natriurèse a été faite avant et durant l'administration d'hydrocortisone (30 mg/j) et sous régime normalement salé.

OBSERVATION N° 7 -

Mr. DUT ... est âgé de 62 ans. Il est admis à l'hôpital d'Ivry en Octobre 1961 pour une asthénie survenant pour des efforts importants.

Dans ces antécédents, on relève à l'âge de 43 ans un traumatisme crânien avec perte de connaissance durant 48 heures.

Au cours de son hospitalisation, en raison d'un teint pâle, d'une peau sèche, d'une dépilation assez accentuée, a été évoqué une insuffisance thyroïdienne (MB - 12 %-) mais les taux de fixation de l'I₁₃₁ étaient normaux : 25 % 6ème heure - 49 % 24ème heure ; le cholestérol bas (1,90 g/l) ; 17 céto : 2,4 mg/24 h ; 17 OH : 1,4 mg/24 h.

En mai 1963, il est de nouveau hospitalisé pour une asthénie grandissante. L'examen note :

- un teint jaunâtre, une peau sèche et froide, des mains sèches ;
- des cheveux abondants, fins ;
- une raréfaction des poils axillaires et pubiens ;
- signe de la queue du sourcil ;
- des ongles secs et bombés ;
- une paroi abdominale hypotonique ;
- une voix un peu rauque et lente ;
- une frilosité - une discrète macroglossie ;
- une constipation ;
- une absence de libido depuis 8 ans.
- il n'y a pas d'hypothermie (t° - 37°).
- le pouls est à 60 ; les bruits du coeur sont assourdis.
TA : 14/8.
- ECG : normal - les OGE sont normaux.
- La thyroïde est cliniquement normale.
- L'examen neurologique est normal.
- L'hypothèse d'une hypothyroïdie est de nouveau envisagée.

Examens biologiques :

- NFS : G.R. : 4.060.000 Hb : 11,8 Ht : 39 %
 G.B. : 3.500
- Glycémie : 0,80 g/l - urée sanguine : 0,45 g/l
- Cholestérol : 2,30 g/l
- Ionogramme sanguin : Na : 128 mEq - K : 4,6 mEq -
 Cl : 97 mEq - Ca : 26 mEq

Examens endocrinologiques :

1- de base :

- MB : -33 %
- I_{131} : 13 % à la 6ème heure - 27 % à la 24ème heure
- 17 céto : 1,15 mg/24 h
- 17 OH : 1,53 mg/24 h
- FSH : supérieures à 3 US et inférieures à 25 US
- anticorps antithyroïdien : négatif.

2- Test de stimulation :

- épreuve à la TSH : 33 % à la 6ème heure - 57 % à la 24ème heure.
- Test à l'ACTH (perfusion de 25 mg d'ACTH)

	Après perfusion d'ACTH 24h	après 48 h
17 céto	1,50 mg/24 h	3,10 mg/24 h
17 OH	4,05 mg/24 h	4 mg/24 h

Test à la métopyrone (3c à 250 mg toutes les 4 heures pendant 3 jours.

	J - I	1er J	J + I	J + 2
I70H	3,60	1,45	3,25	4,40

Une étude de la Natrémie a été faite avant et sous hydrocortisone, le régime étant normalement salé : avant hydrocortisone elle était par 2 fois à 128 mEq. Après 6 jours d'hydrocortisone, elle est passée à 135 mEq puis 137 mEq.

Les radios de la selle turcique sont normales.

Le champ visuel est normal.

Le malade est mis au traitement substitutif : 15 mg d'hydrocortisone et 2c de Trithyrone (soit 10 cg d'extrait thyroïdien).

Il est hospitalisé en Août 1963 en raison d'une intolérance gastrique. Le malade ne suit pas son traitement (MB : -33 % - 17 céto : 2,1 mg/24h. 17 OH : 2,3 mg/24 h.).

En Septembre 1963, le malade est de nouveau hospitalisé pour des troubles gastriques qu'il attribue à la thérapeutique. Un transit gastrique révèle un volumineux ulcère de la PC gastrique. Un traitement anti-ulcéreux est mis en route, sans modification du traitement endocrinien.

L'image ulcéreuse est en très nette régression en février 1964.

De 1964 à 1968 : excellent état général.

En avril 1968, nouvelle poussée ulcéreuse clinique et radiologique. A cette époque Na : 139 mEq ; Cholestérol : 2,70 g/l ; glycémie : 0,85 g/l. Le traitement anti-ulcéreux est repris. L'hormonothérapie est identique.

Le malade est revu en 1970 : sur le plan endocrinien, l'état est excellent. Il mène une vie normale (réflexogramme achilléen : 220 ms). Sur le plan gastrique, une gastroscopie avec biopsie a confirmé la nature bénigne de la lésion.

Conclusion : insuffisance antéhypophysaire chez un homme de 62 ans à prédominance thyroïdienne et corticotrope. L'insuffisance gonadotrope n'est pas certaine en raison d'un taux normal de FSH. Il existe en plus une hyponatrémie corrigée par l'hydrocortisone. Comme cause étiologique, on peut, peut-être, retenir le traumatisme crânien à l'âge de 43 ans.

Sous traitement substitutif corticoïde et thyroïdien est apparu un ulcère gastrique.

.
..

OBSERVATION N° 8 -

Mme BOU ... 84 ans, est admise à l'Hospice d'Ivry en Avril 1961. Sa validité est très réduite et l'impotence est facilement expliquée par une coxarthrose bilatérale et une artérite des membres inférieurs.

Le psychisme paraît normal pour son âge ; la peau est lisse, luisante, atrophique ; la dépilation pubienne est très prononcée. Le diagnostic d'insuffisance antéhypophysaire n'est pas évoqué.

La malade n'a pas eu d'enfants, paraît avoir été normalement réglée. On n'a pas de renseignements sur la date de la ménopause.

La cholestérolémie est à 2,10 g/l. Il existe par ailleurs une adénopathie cervicale tuberculeuse en évolution pour laquelle un traitement par Io-Rimifon et la streptomycine est en cours.

En Août 1961, la malade est réhospitalisée pour un état d'obnubilation croissante. A son entrée, on est frappé par une hypertonie généralisée sans signes d'atteinte pyramidale. Il existe des troubles sphinctériens et des escharres.

La radio pulmonaire ne montre pas de lésions tuberculeuses évolutives.

Examens complémentaires :

- urée : 1,10 g/l
- glycémie : 1 g/l
- natrémie : 117 mEq/l
- kaliémie : 5,4 mEq/l

La malade meurt 8 jours après son hospitalisation dans un tableau de coma subfébril avec escharres sans signes de localisations.

Autopsie : aucune lésion viscérale majeure si ce n'est une athéro-sclérose sévère avec sténose des siphons carotidiens, sténose totale de l'inter-ventriculaire antérieur et subtotale de la circonflexe. L'athérosclérose de l'aorte abdominale basse est particulièrement marquée, rétrécissant de 75 % l'orifice de l'artère rénale droite. Il existe un ulcère du duodénum perforé, bouché.

L'hypophyse est réduite à un sac fibreux, les surrénales atrophiques pèsent 6 g ; la thyroïde pèse 10 g.

En résumé : coma hypopituitarien progressif chez une femme de 84 ans. Le diagnostic n'a été suspecté que dans les derniers jours d'une évolution prolongée et reconnue qu'après la mort.

.
..

OBSERVATION N° 9 -

Mme CHA ... 76 ans, entre dans le service pour un coma sans signe de localisation apparu après quelques jours de troubles digestifs avec vomissements et diarrhée.

Les examens faits en urgence montrent :

glycémie : 0,55 g/l - Na plasmatique : 120 mEq - K plas. 5,2 mEq

le diagnostic d'insuffisance antéhypophysaire est alors suspecté, ce d'autant plus que la malade est très pâle. Un traitement par hydrocortisone IV, thyroxine, sérum glucosé et salé amène une amélioration en 24 heures.

Les jours suivants, on reste frappé par la pâleur de la malade alors que le taux d'hémoglobine est à 12 g/100, par

son obnubilation, et son désintérêt pour le monde extérieur. Le traitement substitutif est arrêté au bout de 15 jours. 8 jours plus tard, les examens pratiqués confirment l'insuffisance antéhypophysaire gonadotrope et thyroïdienne :

- FSH inférieures à 3US à 2 dosages successifs ;
- MD : -23 % ;
- cholestérolémie : 2,2 g/l
- Iode protéique : 1,6 μ /100 ml - Fixation I₁₃₁ : 6 h : 14 %
24 h : 40 %
- 17 OH : 2,4 mg/24 h
- 17 céto : 4 mg/24h. La stimulation par l'ACTH pendant 48h ne modifie pas les éliminations stéroïdiennes (inertie assez banale)
- Natrémie : 138 mEq - Glycémie : 0,90 g/l
- Radio de la selle turcique : normale
- Champ visuel : normal.

L'interrogatoire de la malade n'apporte aucun élément étiologique important. Elle paraît avoir été normalement réglée ; a fait une ménopause normale à 56 ans ; elle n'a pas eu d'enfants, ni de grossesse. Depuis quelques années, elle connaît des troubles digestifs survenant par crises durant quelques jours avec vomissements abondants. Elle sort du service avec 20 mg d'hydrocortisone et 5 cg d'extrait thyroïdien.

Conclusion : coma hypopituitaire chez une femme de 76 ans. Le diagnostic est suspecté sur l'hypoglycémie, l'hyponatrémie. L'étiologie de l'insuffisance antéhypophysaire n'a pas été mise en évidence.

OBSERVATION N° 10 -

Mme GUI ... 83 ans, entre à l'Hospice d'Ivry dans un état d'invalidité presque totale et de sénescence franche.

L'attention est attirée par la déformation acromégallique du visage.

Les examens complémentaires donnent les résultats suivants :

- FSH inférieures à 3 US
- 17 octo : 4,25 mg/24 h.
- Phosphorémie : 49 puis 46 mg/l
- La radio du crâne confirme les déformations et montre une selle turcique ballonnée, limitée par des clinoïdes anormalement marquées et un tubercule de la selle nettement hypertrophié.

L'examen ophtalmologique montre une diminution modérée et bilatérale des champs visuels temporaux.

Le diagnostic de syndrome acromégallique peu ou non évolutif n'a entraîné aucun traitement local.

18 mois plus tard, la malade tombe dans un coma fébril sans signes de localisations avec un syndrome de subocclusion intestinale.

Ionogramme sanguin d'urgence : Na : 135 mEq K : 2,8 mEq

L'aspect de la malade et les constatations antérieures font entreprendre d'emblée une réhydratation massive (4 l 500 de sérum salé isotonique et glucosé hypertonique + 12 g de CLK par jour) associée à des antibiotiques, à l'injection IV de 1 mg de thyroxine et à l'injection IM de 200 mg d'hydrocortisone par

jour. En 24 h. l'état de la malade est transformé, la température est normale, la conscience réapparaît, la malade s'alimente seule.

Elle reçoit pendant 15 jours, 15 mg d'hydrocortisone per os par jour, et 2 injections IV de 1 mg de thyroxine par semaine. Pendant cette période, on reste frappé par la pâleur de la malade et une somnolence permanente dont elle peut être facilement tirée au moment des repas.

15 jours après l'arrêt du traitement substitutif qui ne s'est accompagné d'aucun trouble fonctionnel ni de modification de la TA, des examens endocrinologiques sont faits :

- FSH : inférieures à 3US ;
- Cholestérol : 2,5 g/l - Ca : 80 mg/l - Phosphorémie : 40 et 42 mg/l
- Natrémie : 135 et 142 mEq - Kaliémie : 4,6 et 5,2 mEq
- Hyperglycémie provoquée : 0,90 - 1,05 - 1,15 - 1 - 1,05g/l
- 17 cétos : 4 mg/l - 17 OH : 10 mg/l
- MB : + 5 %.

Un mois plus tard, la malade est de nouveau hospitalisée pour un syndrome occlusif fébrile.

Les examens effectués au début de cette 3ème hospitalisation sont les suivants :

- glycémie : 1,10 g/l
- protidémie : 85 g/l
- ionogramme sanguin : Na : 143 mEq K : 3,4 mEq
Cl : 103 mEq RA : 27 mEq
- hématocrite : 43 %.

Malgré 2 litres de sérum glucosé et salé, 175 mg d'hémisuccinate d'hydrocortisone IV, la malade décède le lendemain de son hospitalisation en hyperthermie.

Autopsie : volumineuse tumeur hypophysaire, molle, rouge, bilobée et hématique. Les surrénales sont atrophiques (6 g les 2), le corps thyroïde pèse 10 g. L'examen histologique permet de reconnaître que cette tumeur, pesant 15 g, est un adénome éosinophile d'aspect angiomateux. Il existe au sein de la tumeur des vastes plages hémorragiques.

Conclusion : syndrome acromégalique. L'insuffisance gonadotrope est attestée par 2 dosages de FSH. Il n'existe pas de signes cliniques, ni biologiques d'hypothyroïdie et d'insuffisance surrénale. La pâleur de la malade est l'élément le plus suggestif d'une insuffisance antéhypophysaire. Deux accidents comateux fébriles marquent la fin de l'évolution de la maladie. Les anomalies biologiques constatées ne sont pas en faveur du rôle d'une insuffisance surrénale dans la détermination du coma puisque la natrémie est normale et que la kaliémie est franchement abaissée lors des deux épisodes comateux. L'examen anatomique montre l'existence d'un adénome éosinophile.

.
..

OBSERVATION N° II -

Mme THI..., 68 ans est admise en décembre 1959, à l'Hôpital d'Ivry pour une diminution rapide de la validité avec obnubilation croissante. L'interrogatoire est impossible.

Les renseignements transmis par l'Hospice où elle vit depuis 2 ans, indiquent seulement un syndrome extra-pyramidal avec hypertonie diffuse et tremblement de repos aux membres supérieurs. Depuis plusieurs mois, on observe un désintérêt

croissant ; la marche et la mise au fauteuil sont devenus impossibles. Une intervention neuro-chirurgicale a été faite en 1955. Il n'a pas été possible d'en connaître la nature : la radio du crâne montre les traces de trépan et d'un volet frontal. Elle est par ailleurs normale. La selle turcique n'est pas modifiée. A l'entrée, on est frappé par :

- l'inertie, l'immobilité, l'indifférence du visage de la malade. L'hypertonie extra-pyramidale est très franche ;
- la malade répond difficilement aux questions élémentaires qu'on lui pose ;
- la peau est lisse et atrophique, le visage un peu bouffi, pâle ;
- dépilation pubienne et axillaire totale.
- la malade est subfébrile.

Examens biologiques à l'entrée :

- Urée sanguine : 0,25 g/l
- Glycémie : 0,85 g/l
- Ionogramme sanguin : Na : 122 mEq - K : 5,2 mEq
protides totaux : 62 g/l
- Hémoglobine : 12,5 g/l

Malgré un traitement antibiotique, les tentatives de réalimentation et d'hydratation par voie veineuse et sonde gastrique, la malade décède après 3 semaines d'hospitalisation.

Autopsie : existence d'une atrophie corticale diffuse avec dilatation très marquée des ventricules latéraux. Plusieurs ramollissements sont retrouvés au niveau des noyaux gris centraux et de la capsule interne. Le chiasme optique,

la région infundibulo-tubérienne et la base de la tige pituitaire sont normaux mais la loge hypophysaire est vide.

La surrénale droite est petite, atrophique (3 g).

Conclusion : hypertonie et altération progressive de l'état de conscience. La malade a probablement subi une hypophysectomie il y a 25 ans. Le rôle de l'insuffisance antéhypophysaire est vraisemblable dans l'aggravation rapide de l'état de la malade. Il aurait pu être soupçonné sur le comportement et l'indifférence de la malade, la pâleur, l'importance de la dépilation pour une femme de 68 ans.

.
..

OBSERVATION N° 12 -

Mr SCH ... 80 ans, est transféré en Novembre 1965, à l'Hôpital d'Ivry. Il avait été admis 5 semaines plus tôt dans un autre hôpital pour des épisodes diarrhéiques fébriles évoluant depuis 2 à 3 ans. Pendant cette hospitalisation, un mégacolon a été mis en évidence ainsi qu'une anémie dont l'origine n'a pas été précisée.

A l'entrée dans le service, l'insuffisance antéhypophysaire a été évoquée sur :

- la pâleur ;
- une peau fine ;
- une dépilation axillaire et pubienne totale ;
- des cheveux soyeux - un signe de la queue du sourcil.
- une atrophie testiculaire (pas de gynécomastie) ;
- la température est normale - TA normale - Examen cardiovasculaire normal.

Examen biologiques :

- NFS : G.R. : 3.250.000
G.O. : 4.700 - PN : 45 % - E : 11 % - L : 37 %
M : 5 %
- Glycémie : 0,60 g/l
- Urée sanguine : 0,40 g/l
- Cholestérol total : 1,80 g/l
- Protides totaux : 67 g/l - Albumine : 41,5 g/l
- Natrémie : 122 mEq.

Examens endocrinologiques :

- 17 céto : 1,8 mg/24h
- Epreuve de répartition in vitro de la triodothyronine (Test d'HANOLSKY) : 7,5 % - (N = supérieur à 11 % et inférieur à 18 %).
- Recherche d'anticorps à activité thyroïdienne par immuno-fluorescence :
 - fluorescence de la colloïde positive avec le sérum dilué à 1/100 ;
 - fluorescence cytoplasmique avec le sérum dilué au 1/100.
- Anticorps anti-muqueuse gastrique (technique de BROER) : réaction positive avec le sérum dilué à 1/10.
- Anticorps anti-nucléaires : immuno-fluorescence nucléaire mise en évidence avec le sérum au 1/10 sur les noyaux de cellules du foie de rat (technique de HAMARD) : réaction négative.

L'aggravation de l'état du malade impose le début rapide d'un traitement hormonal par hémisuccinate d'hydrocortisone : 100 mg/jour en 4 injections auxquelles est ajoutée, après 3 jours, la triodothyronine : 25 puis 50 μ g par jour.

Malgré ce traitement, le météorisme abdominal s'accroît et aboutit à un état occlusif. Après 4 jours de traitement, au cours d'un état d'agitation, le malade arrache une sonde vésicale à ballonnet et provoque une rupture de l'urèthre. L'hypotension aiguë qui la suit est traitée avec succès.

Deux jours plus tard, une cystostomie est pratiquée en Service Chirurgical, sous anesthésie locale. Le malade reçoit en perfusion 500 cm³ de sérum glucosé à 5 % avec 5 unités d'insuline ! La glycémie tombe à 0,10 g/l et malgré l'administration de sérum glucosé hypertonique, le malade décède.

Autopsie : les surrénales sont d'aspect atrophiques. Le corps thyroïde n'est pas retrouvé. On prélève seulement une lame de tissu prétrachéal indurée. L'hypophyse est réduite à une petite poche fibreuse flétrie.

Examen histologique :

- surrénales : capsule très épaissie. Corticale particulièrement atrophique dans laquelle les zones glomérulées et fasciculées sont inexistantes. Seule persiste la réticulée. La médullaire est également atrophique ;

- thyroïde : au niveau de la lame conjonctive prélevée, on reconnaît quelques reliquats de vésicules thyroïdiennes, la plupart indifférenciées. On note quelques images de métaplasie épidermoïde au niveau de vestiges vésiculaires ne contenant plus de colloïde. Ces images existent au sein de petits nodules de cellules rondes lympho-plasmocytaires et de cellules macrophagiques de tailles volumineuses. Le tissu conjonctif environnant est fibreux et contient quelques vaisseaux ;

- hypophyse : la quasi totalité de la glande a disparu. Elle est remplacée par une paroi fibreuse contenant des traces d'hémorragie et des vaisseaux dont les parois sont hyalinisées. Il persiste quelques images glandulaires faites de cellules basophiles. On retrouve aucune trace des autres structures hypophysaires.

Conclusion : le diagnostic de panhypopituitarisme ne semble pouvoir être mis en doute sur l'aspect très évocateur du malade, l'hypoglycémie, l'hyponatrémie, les constatations anatomiques.

L'étiologie de cette insuffisance hypophysaire n'est pas certaine : l'interrogatoire a retrouvé la notion d'hémorragie digestive avec hématomèse, trois ans avant son hospitalisation, mais la dépilation axillaire et pubienne remonte à 15 ans environ. Il mesurait 1m,62. Etait père d'un enfant.

Le décès est secondaire à un coma hypoglycémique dû à l'injection intempestive et routinière de 5 u. d'insuline dans une perfusion de glucose.

.
.
.

COMMENTAIRES

1/ Age des malades :

Excepté l'observation 2 et 7 où les malades ont respectivement 59 et 62 ans (deux hommes) et l'observation 11 (femme de 68 ans), tous nos autres malades ont plus de 70 ans : l'âge extrême est de 88 ans.

2/ Fréquence du sexe :

Sur 12 malades, nous n'avons que 3 hommes soit 25 %. Ceci est vraisemblablement dû au fait que parmi les pensionnaires de l'Hospice, il y a plus des 2/3 qui sont des femmes.

3/ Circonstances de découverte :

Chez 4 malades (Obs. 2, 5, 6, 10) le diagnostic d'insuffisance antéhypophysaire a été posé sur l'aspect morphologique sans qu'il y ait de signes d'appel. Ailleurs le diagnostic a été évoqué chez des malades présentant de l'asthénie (Obs. 7), des malaises d'origine hypoglycémique (Obs. 1), des accès hypothermiques (Obs. 3), des troubles du transit (Obs. 4). Enfin, pour 4 malades (Obs. 8, 9, 10, 11), le diagnostic d'insuffisance antéhypophysaire a été évoqué à propos d'un état comateux.

Soulignons donc la fréquence du coma comme signe révélateur de l'insuffisance antéhypophysaire du vieillard puisqu'elle représente 1/3 de nos cas.

A- SIGNES CLINIQUES

1- Le visage des insuffisants antéhypophysaires est particulier par un certain degré de bouffissure attribuée à un retard de l'élimination de l'eau, secondaire à un déficit cortico-surrénalien. Cette bouffissure du visage s'accompagne de très fines rides frontales donnant au visage un aspect juvénile. Chez 5 de nos malades soit 40 % nous retrouvons cet aspect.

2- La pâleur albâtre, touchant à la fois le faciès et le reste des téguments, la dépigmentation des mamelons, sont présentes chez tous nos malades.

Ce signe est constant au cours des hypopituitarismes de l'adulte, quelque soit le degré de l'insuffisance antéhypophysaire ; il est dû à une carence en facteur mélanostimulant. Cette pâleur, en l'absence d'anémie importante, nous paraît être d'une aussi grande valeur chez le sujet âgé, où les phénomènes de sénescence ne s'accompagnant pas d'une telle dépigmentation de la peau.

3- La dépilation est un signe très fréquent au cours des hypopituitarismes ; elle peut être totale ou partielle, touchant non seulement les poils axillaires et pubiens mais aussi les sourcils, la pilosité des membres.

En règle générale, les cheveux ne tombent pas mais leur consistance change par leur extrême finesse (BRICAIRE - LEPRAT 9).

9 sur 12 de nos malades, présentent une dépilation axillaire et pubienne, totale, pour 7 malades, partielle pour 2 malades. Cette dépilation s'accompagnant dans tous les cas du signe de la queue du sourcil. Dans un seul cas (Obs. n° 3) il existait en plus un début de calvitie.

La chute de la pilosité, signe très important du panhypopituitarisme de l'adulte jeune, garde toute son importance chez le vieillard où la pilosité est souvent très diminuée, mais n'est jamais totale tout au moins en ce qui concerne la localisation pubienne (la pilosité axillaire est par contre très fréquemment nulle chez le vieillard).

4- Les modifications de la peau sont soulignées par SHEEHAN (78). Celle-ci est fine, facilement plissable. Elle est atrophique, sèche. Elle n'est habituellement le siège d'aucune sudation spontanée, ni provoquée (BRICAIRE 9). Les creux axillaires sont secs. Dans 9 de nos observations, on note des anomalies du revêtement cutané : le caractère de finesse est retrouvé 7 fois, l'aspect sec et froid 5 fois.

Il est vrai que ces anomalies de la peau peuvent être aussi attribuées à l'âge, car chez le vieillard en bonne santé, on trouve également une sécheresse, une atrophie de la peau, de fines rides, une diminution de la sécrétion séborrhéïques DOMONKOS (20), SPENCER (83), WOLF (97).

5- L'asthénie physique, l'apathie, l'absence de réaction à l'émotion, la parole lente et monotone sont fréquents au cours de l'hypopituitarisme, dûs en grande partie à l'insuffisance thyroïdienne.

Dans notre série, nous relevons ces symptômes dans 7 observations. Tous ces malades ont biologiquement une atteinte manifeste de la fonction thyroïdienne. Les autres malades ont une fonction thyroïdienne normale ou subnormale sauf l'Obs. 6 et 12 où existent des signes biologiques d'hypothyroïdie.

6- La friilosité n'est notée que chez 4 malades (Obs. 1, 2, 4, 7).

7- La constipation est présente chez 4 malades. Elle était importante pour la malade 4. C'est ce symptôme qui a motivé l'hospitalisation.

8- Signes en rapport direct avec l'insuffisance gonadotrope :

Aménorrhée sans bouffées de chaleur recherchée à l'interrogatoire, frigidité chez la femme ; impuissance plus ou moins totale, atrophie testiculaire sans gynécomastie chez l'homme, sont les principales anomalies constatées au cours du panhypopituitarisme. Ces anomalies se rencontrent pratiquement toujours et il est exceptionnel que même au cours des insuffisances antéhypophysaires dissociés, la fonction gonadotrope ne soit pas touchée (BRICAIRE (9), SHEEHAN (78), LINQUETTE (54)).

Pratiquement, ces signes de dysfonctionnement gonadique sont pathognomonique de l'hypopituitarisme de l'adulte.

Il en est autrement chez le vieillard, surtout chez la femme, où l'aménorrhée, l'atrophie des OGE n'a aucune valeur diagnostique en raison, bien sûr, de l'âge des malades.

Quant à la notion de bouffées de chaleur, si elle a plus d'intérêt, elle ne semble pas être une notion de grande valeur compte tenu du fait que 40 à 50 % de femmes ménopausées normalement ne sont pas atteintes de trouble vasomoteur appréciable (OVERSTREET - 67) et qu'il est souvent difficile de faire préciser exactement à ces patientes âgées les modalités de leur ménopause.

Une notion plus importante est de savoir à quel âge ces malades ont fait leur ménopause. La notion de ménopause précoce pourrait en fait être considérée comme une aménorrhée secondaire : ainsi serait précisé la date approximative du début de la maladie. Enfin, une ménopause normale avec bouffées de chaleur ne doit pas faire éliminer le diagnostic d'hypopituitarisme chez une femme de 70 ans. Le début de son insuffisance antéhypophysaire peut très bien survenir longtemps après la ménopause.

Parmi nos 9 patientes, 3 (Obs. 1, 4, 5) ont eu une ménopause sans bouffées de chaleur.

Impuissance, atrophie testiculaire gardent toutes leurs valeurs chez l'homme âgé ou, à l'inverse, de ce qui se passe chez la femme, la fonction gonadotrope ne s'éteint pas avec l'âge : l'andropause n'existe pas (VIGNALOU ~ 91).

Parmi les 3 hommes de notre série, 2 ont une atrophie testiculaire importante. Le 3ème (Obs. 7) a des testicules normaux mais une baisse nette de la libido (il faut souligner dans ce cas que l'hypopituitarisme s'est installé pratiquement sous nos yeux et a donc été traité très tôt).

9- L'hypothermie est un signe très inconstant de l'insuffisance antéhypophysaire et se voit surtout lors du coma.

Une seule de nos malades (Obs. 3) présente des accès hypothermiques.

10- Les signes cardiovasculaires :

La bradycardie sinusale est présente chez 5 de nos malades.

La TA est normale chez tous les malades. Seuls 2 malades (Obs. 2 et 6) ont une TA basse à 10/6 et 11/7 respectivement.

L'absence d'anomalie de la TA est habituelle au cours des hypopituitarismes, ceci étant dû à l'absence du contrôle hypophysaire de la sécrétion d'aldostérone. Il n'a pas été noté de microcardie chez nos malades.

Conclusion : de l'étude des signes cliniques de nos vieillards insuffisants antéhypophysaires, nous pensons que les meilleurs signes évoquant le diagnostic sont :

- la pâleur blanche des téguments en dehors de tout signe d'anémie ;
- l'absence de pilosité pubienne ;
- une certaine bouffissure du visage associée à de fines rides frontales.

Ces 3 symptômes nous paraissent de loin les plus importants tous les autres signes cliniques sont plus contingents et en fait, ils n'ont été notés qu'à postériori, le diagnostic d'insuffisance antéhypophysaire ayant déjà été évoqué sur l'un des 3 signes sus-jacents.

B- SIGNES BIOLOGIQUES

1- Troubles métaboliques

a) Un réflexogramme achilléen (méthode optique) a été fait chez 2 malades (Obs. 1 et 4). Il est respectivement de 340 et 360 ms (normale : 260 - 320).

Le MB a été réalisé chez 3 malades : Obs. 2 : -24 % ; obs. 7 : -33 % ; Obs. 9 : -23 %.

Ces études n'ont pas été faites chez les autres malades soit en raison de leur état de conscience, soit en raison de leur validité.

b) La glycorégulation

Au cours des hypopituitarismes, si la glycémie à jeun est souvent normale, l'épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale met en évidence un profil pathologique avec diminution de la flèche et hypoglycémie secondaire (SALTIEL et LUTON - 75), témoin d'un déficit d'ACTH et de STH.

8 de nos malades avaient une glycémie de base à jeun inférieure à 0,90 g/l (limite inférieure de la normale : 0,90 g/l). Dans 3 cas, une épreuve d'hyperglycémie provoquée a été faite : 2 ont montré une diminution de la flèche. Les 9 malades, atteints d'un trouble de la glycorégulation, ont tous une insuffisance surrénale manifeste reconnue biologiquement ou par l'autopsie.

Si l'on met à part l'Obs. 2 qui n'a pas été étudiée sur ce plan, l'Obs. 4 ne présente pas de signes d'atteinte de la fonction cortico-surrénale et l'Obs. 5 a des signes discrets d'insuffisance surrénale. Il est à noter :

- pour un malade (Obs. 1), l'hypoglycémie a révélé l'insuffisance antéhypophysaire ;

- pour un malade (Obs. 12), l'hypoglycémie a été la cause directe du décès. Il a suffi de 5 unités d'insuline dans un flacon de sérum glucosé pour que la glycémie tombe à 0,10 g/l et entraîne un coma irréversible. Cette observation est la preuve de l'extrême susceptibilité des insuffisants antéhypophysaires à une stimulation hypoglycémique. C'est une notion classique, soulignée par de nombreux auteurs (SHEEHAN - 79, BRICAIRE - 9, DECOURT - 16, ODELLE - 65) et que, hélas notre observation caricature.

c) Les troubles hydroélectrolytiques

- Chez 7 malades, la natrémie est basse, inférieure à 135 mEq, avec un minimum de 117 mEq. Tous ces malades avaient un régime normalement salé, ne recevaient pas de diurétique, n'avaient aucun trouble digestif pouvant expliquer une fuite sodée (sauf pour l'Obs. 9).

- Chez 2 malades la natriurèse était en apparence paradoxalment, normale ou élevée (Obs. 1 et 6).

- La kaliémie est dans la limite de la normale pour 7 malades. 3 malades (Obs. 8, 9, 11) ont une kaliémie légèrement élevée (5,2 mEq ; 5,2 mEq ; 5,4 mEq). Un malade a une kaliémie basse à 2,8 mEq (Obs. 10).

- La chlorémie est normale ou très légèrement abaissée.

- L'urée sanguine est normale chez tous les malades.

On constate donc que la principale anomalie ionique concerne la natrémie puisque 65 % de nos malades ont une hyponatrémie franche. Tous ces cas ont une insuffisance surrénale certaine, affirmé biologiquement ou histologiquement. Pour les Obs. 4 et 5 (natrémie normale), il n'existe pas biologiquement de signes d'insuffisance surrénale. Par contre, pour les Obs. 10 et 3, il existe une insuffisance cortico-surrénale nette.

Si l'on fait exception des 3 malades (Obs. 8, 11, 12), qui ont rapidement décédé dans un tableau de coma hypopituitaire, les 4 autres malades (Obs. 1, 7, 6, 9) ont vu leur hyponatrémie se corriger dès qu'ils ont reçu de l'hydrocortisone.

L'hyponatrémie au cours des hypopituitarismes est maintenant une notion bien connue à tel point que, pour BETHUNE et NELSON (7), toute hyponatrémie dont la cause n'est pas rapidement reconnue, doit faire envisager un hypopituitarisme. Par contre, l'explication de ce trouble métabolique n'est pas encore parfaitement élucidé.

SHEEHAN (77) suppose qu'il est dû à l'insuffisance cortico-surrénale (comme on pourrait y penser sur une kaliémie un peu élevée de nos Obs. 8, 9, 11), mais une telle éventualité est difficile à expliquer étant donné l'indépendance théorique de la sécrétion d'aldostérone vis à vis de la sécrétion corticotrope hypophysaire. Cette notion classique d'indépendance entre aldostérone et ACTH n'est vraisemblablement pas si absolue. De nombreuses preuves tendent au contraire à attribuer à l'ACTH un rôle non négligeable dans le contrôle de la sécrétion d'aldostérone.

JOUAN et SAMPEREZ (45) notent expérimentalement, après stimulation par le synacthène un accroissement de la biogénèse de tous les stéroïdes surrénaliens, y compris l'aldostérone. Par ailleurs, l'incubation de coupes de surrénales en présence d'ACTH naturelle stimule la sécrétion d'aldostérone. Si ces faits sont confirmés par de nombreux auteurs, GROSS (36), estime qu'il faut pour obtenir une synthèse suffisante d'aldostérone des doses très importantes d'ACTH. Ainsi, chez le chien néphrectomisé et hypophysectomisé, si 10 µu d'ACTH entraînent une réponse maximale des 17 OH stéroïdes, il faut 50 à 100 µu d'ACTH pour obtenir une stimulation suffisante de la sécrétion d'aldostérone. Il en est de même chez l'homme. De plus l'effet de l'ACTH sur la sécrétion d'aldostérone est très bref.

TUCCI (87), par un test au métopyrone associé à une restriction salée, trouve un blocage de la sécrétion d'aldostérone chez des sujets normaux ce qui tendrait à attribuer un rôle important de l'ACTH sur l'hormone minéralo-corticoïde.

Au cours des insuffisances antéhypophysaires, des études du taux de la sécrétion de l'aldostérone ont été pratiquées : KLIMAN (50) note, chez des malades atteints de panhypopituitarisme depuis 10 à 30 ans, une diminution du taux de

secrétion de l'aldostérone de 50 % par rapport aux témoins, taux qui s'élève à peine au cours d'une restriction sodée. KLIMAN (50) conclut à une diminution de la réserve d'aldostérone, probablement secondaire à un déficit en ACTH. Pour ROSS (73), les insuffisances antéhypophysaires de longue durée s'accompagnent d'une diminution de la sécrétion d'aldostérone.

COOKE (13), à propos d'un cas, trouve un taux de sécrétion d'aldostérone bas, que ce soit en régime normo ou hyposodé. De plus, la sécrétion d'aldostérone est restée basse malgré l'administration d'ACTH qui entraîna une réponse normale de l'excrétion urinaire des autres stéroïdes (mais le dosage de l'aldostérone n'a pas été fait dans les 24 h qui ont suivi l'injection d'ACTH).

S'il existe donc une baisse de l'aldostérone au cours de l'hypopituitarisme, il ne semble pas que ce soit la cause directe de l'hyponatrémie. En effet, on ne note aucun des autres signes biologiques de l'insuffisance minéralo-corticoïde primitive.

BETHUNE et NELSON (7), pensent que l'hyponatrémie est principalement due à une rétention d'eau.

COOKE (13), note une absence de chute significative du poids lors de l'installation d'un large déficit sodé : ceci indique que la déplétion sodée est survenue en même temps que la rétention d'eau.

Ce mécanisme d'antidiurèse n'est pas totalement éclairci. Il est cependant prouvé, comme pour nos malades, que cette anomalie est corrigée par la seule administration de glucocorticoïdes (COOKE - 13, BETHUNE - 7).

KLEEMAN (49), pense que les glucocorticoïdes ont un effet direct sur la perméabilité à l'eau des tubules rénaux et DINGMAN (19) suggère que l'effet des glucocorticoïdes sur l'excrétion de l'eau, au cours de l'insuffisance surrénale, est due

à la suppression de la décharge ADH par la neurohypophyse. (Il est en effet admis, AUBRY (2) que l'ADH est stimulée par l'absence de cortisol).

AHMED (1), note une augmentation d'arginine vaso-pressive dans le plasma des patients atteints d'hypopituitarisme ; sous glucocorticoïdes, il trouve une diminution de l'activité ADH et une amélioration simultanée de l'excrétion aqueuse.

Si ROSS (73), suggère que le déficit chronique d'ACTH peut limiter la capacité de la surrénale à augmenter la sécrétion d'aldostérone, COOKE (13) estime que l'antidiurèse et non le déficit en ACTH peut produire cet effet : la baisse du taux d'aldostérone et la fuite sodée urinaire sont dûs à l'excès d'ADH. Les résultats de ROSS (73) semblent aller dans ce sens : chez les malades venant d'être hypophysectomisés, les auteurs notent une élévation du taux de sécrétion d'aldostérone ; chez tous ces patients, un diabète insipide s'est installé et a pu contribuer à l'élévation de l'aldostérone puisque des injections de vaso-pressine réduisirent le taux d'aldostérone. L'hypothèse actuelle la plus plausible de l'hyponatrémie au cours des hypopituitarismes est donc un déficit en glucocorticoïdes entraînant une antidiurèse par hypersecrétion d'ADH, l'ADH provoquant secondairement une baisse de la sécrétion des minéralocorticoïdes. Pour confirmer cette hypothèse, il faudrait effectuer des études du taux de sécrétion d'aldostérone chez des sujets traités depuis longtemps par les glucocorticoïdes, ce qui ne paraît pas avoir encore été fait.

d) Les troubles hématologiques

Pour tous nos malades sauf l'Obs. 3, il existe une anémie discrète très légèrement hypochrome. Pour un seul malade (Obs. 12), cette anémie s'accompagne d'une éosinophilie importante à 11 %.

A aucun de nos malades, nous n'avons retrouvé d'autres causes, en particulier une dénutrition, pouvant expliquer cette anémie. La pathogénie de cette anémie est très discutée. Pour EVANS, il s'agirait d'un déficit en facteur érythropoïétique de l'anté-hypophyse.

e) La cholestérolémie

2 malades (Obs. 4 et 5) ont une hypercholestérolémie à 4,10 g/l et une hyperlipémie à 9,45 g/l et 11,10 g/l (un cas héréditaire probable en fait). Tous les autres malades ont une cholestérolémie normale, voire légèrement abaissée. Il est classique de dire que l'hypopituitarisme s'accompagne d'une cholestérolémie normale. Il s'agit en fait d'une notion très inconstante.

2- Le syndrome endocrinien

a) Fonction gonadotrope

Elle a été étudiée chez 9 malades par le dosage globale des gonadotrophines, dit dosage des FSH (dosage non fait dans les Obs. 8, 11, 12). Si l'on excepte l'Obs. 7 où le dosage des FSH est normal malgré des signes cliniques nets d'hypogonadisme, les 8 autres malades (7 femmes et 1 homme) ont un taux de FSH effondré, inférieur à 5 US. Ce signe biologique nous paraît d'autant plus évocateur que le taux des FSH chez la femme âgée (et à un degré moindre chez l'homme) est normalement très élevé, supérieur à 140 us/24h.

b) Fonction thyroïdienne

(non étudiée chez les malades 8, 10, 11) 8 malades sur 9 présentent une atteinte certaine de la fonction thyroïdienne attestée par la baisse de l'iode hormonal inférieur à 40 µg/100 ml,

une épreuve de répartition de la triiodothyronine marquée à 7,5 % (Obs. 12) une diminution de la fixation I_{131} de 50 % en l'espace de 2 ans (Obs. 7).

La fixation de l' I_{131} était normale pour l'Obs. 2, très basse pour l'Obs. 6. Elle est basse mais non effondrée pour 3 autres malades (Obs. : 4, 7, 9) : 11 %, 13 %, 14 % à la 6ème heure ce qui est assez habituel au cours des hypopituitarismes (MORNEX, 61). Pour (TAUROG, 85), cela témoignerait d'une certaine autonomie de la glande thyroïde vis à vis de l'hypophyse. DREYFUS (30) pense que cela est dû à une sécrétion persistante minime de TSH. Seule une hypophysectomie totale à visée fonctionnelle réduit à moins de 10 % la fixation de l' I_{131} . Dans les panhypopituitarismes par lésion hypophysaire, la courbe de fixation est en général beaucoup moins abaissée que le MB et le PBI. Cependant pour GILBERT-DREYFUS (30), cette fixation est bien conditionnée par la TSH car l'épreuve de freinage par la T_3 est constamment positive ; des courbes de fixation très basses témoignent pour GILBERT-DREYFUS d'une atteinte hypothalamique : l'absence de TRF empêche l'hypophyse de sécréter de la TSH.

Si, chez l'adulte jeune, les chiffres de nos 3 malades pourraient être considérés comme franchement pathologiques, chez le vieillard, en raison même de l'âge, ils ne peuvent affirmer une insuffisance thyroïdienne. Aussi, il est préférable de se baser sur l'iodémie hormonale dont la valeur ne se modifie pas avec l'âge.

- 2 malades (Obs. 4 et 6) ont subi une stimulation par la TSH qui est positive, témoignant bien de la nature secondaire de l'insuffisance thyroïdienne.

- des anticorps antithyroïdiens sont présents chez 3 des 5 malades à qui ils ont été recherchés (Obs. 4, 6, 12).

La fréquence des anticorps humains à activité thyroïdienne est très importante au cours des thyroïdites chroniques (99 %), au cours du myxoedème (90 %), selon la statistique de DONIACH et ROITT (21). Les phénomènes d'auto-immunisation thyroïdienne au cours de l'insuffisance antéhypophysaire sont beaucoup moins fréquents. VALLUTON (98) rapporte avoir mis en évidence des anticorps antithyroglobulines dans 3 cas sur 32 d'insuffisance antéhypophysaire. VALLUTON (90), à propos de 41 cas, estime la fréquence des résultats positifs à 0 % pour les antithyroglobulines, 4,9 % pour les anticytoplasmiques, 9,8 % pour les anti C.A.₂ (anticorps actif contre le 2ème antigène de la colloïde).

NERUP (64) au contraire ne note aucun cas d'anticorps antithyroïdiens chez 16 insuffisants antéhypophysaires. On peut rapprocher les constatations anatomiques de SHEEHAN (80), qui note dans 18 observations anatomiques sur 29 de nécrose hypophysaire post partum, une infiltration lymphoplasmocytaire du corps thyroïde comme il est habituel d'en voir au cours des thyroïdites chroniques. Les anticorps antithyroïdiens se voient au cours de maladies non thyroïdiennes : 60 % des maladies de Biermer possèdent des Ac anti-thyroïdiens : 10 à 70 % des insuffisances surrénales et parathyroïdiennes idiopathiques ont des Ac anti-thyroïdiens (BERTHAUX et MOULIAS (4)). La présence d'Ac anti-thyroïdien n'est pas rare chez le sujet âgé en dehors de toute affection thyroïdienne.

A propos d'une étude systématique effectuée avec le sérum de 653 femmes, âgées de plus de 65 ans et cliniquement indemnes d'affections thyroïdiennes, BERTHAUX (5) trouve des

résultats positifs dans 19 % des cas mais, il note que les taux sont de faible positivité (dilution égale ou plus souvent inférieure à 1/250°). Il semble que ces constatations sérologiques correspondent à des lésions de thyroïdite focale sans traduction clinique (GOUDIE, 32).

L'origine de ces anticorps antithyroïdiens présents chez 3 de nos malades fait soulever plusieurs hypothèses.

- pour l'Obs. 6, le faible taux des Ac. antithyroglobulines (1/250°) peut faire envisager la coexistence fortuite d'un panhypopituitarisme et d'une thyroïdite qui serait passée inaperçue si l'insuffisance antéhypophysaire n'avait pas été diagnostiquée.

- pour l'Obs. 12, en plus des Ac. anti-thyroïdiens, on a retrouvé des anticorps anti-muqueuses gastriques comme il est assez fréquent au cours de myxoedème et des thyroïdites. S'agit-il d'un hypopituitarisme d'origine inconnue et d'une thyroïdite autonome ? S'agit-il de phénomènes d'auto-immunisation atteignant simultanément ou successivement thyroïde et hypophyse ? : l'aspect histologique de l'hypophyse ne suggère pas un processus d'auto-immunisation ;

- pour l'Obs. 4 : rappelons que la malade avait présenté une maladie de Basedow 40 ans auparavant traitée par de l'iode, puis une rechute de Basedow 20 ans plus tard traitée par 14 séances de radiothérapie cervicale. Avec des antécédents thyroïdiens aussi chargés, on peut se demander à partir de quand cette malade a développé des Ac. anti-thyroïdiens.

On sait qu'au cours des maladies de Basedow des Ac. anti-thyroïdiens sont retrouvés très fréquemment. Lorsque la radiothérapie externe servait de traitement aux hyperthyroïdies, il se développait de façon assez rare une hypothyroïdie.

GROOVER (37 bis) dans une série de 305 cas, estime à 1,3 % le nombre d'hypothyroïdies sévères survenues après traitement d'une hyperthyroïdie par la radiothérapie.

De même, l'hypothyroïdie peut survenir après une radiothérapie cervicale faite pour une autre affection. EINHORN (22) note 3 hypothyroïdies cliniques sur 41 malades examinés plus de 10 ans après l'irradiation externe ; les 38 autres malades avaient d'autre part une très nette diminution de la réponse thyroïdienne à l'injection de TSH.

MARKSON (58) cite 5 cas d'hypothyroïdie après traitement radiothérapique local pour des tumeurs malignes cervicales extra-thyroïdiennes. Les 5 malades de MARKSON possédaient des Ac. anti-thyroïdiens.

Se pose alors la question de savoir si la radiothérapie a pu provoquer une réaction auto-immunisante chez ces patients. Le myxoedème n'est peut être pas dû directement à la radiothérapie mais à la réaction auto-immune développée par celle-ci. On peut se demander pour notre malade si, la radiothérapie n'a pas entraîné une auto-immunisation thyroïdienne et à un degré de plus si cette auto-immunisation thyroïdienne n'a pas entraîné secondairement une auto-immunisation hypophysaire et l'hypopituitarisme.

En fait, il est bien difficile d'expliquer actuellement les relations entre hypopituitarisme et Ac. anti-thyroïdiens. Ces 3 observations ont surtout le mérite de montrer que la présence de ces Ac. n'élimine pas l'étiologie hypophysaire, même à des taux particulièrement élevés comme dans l'Obs. 12 (BERTHAUX et Coll. 6).

c) Fonction corticotrope

- 6 de nos malades ont des taux de 17 OH urinaires et 17 cétio urinaires inférieurs à 2,5 mg/24 h. 2 malades (Obs. 4 & 9) ont un taux de 17 cétio supérieur à 3,5 mg/24 h.

- 2 malades ont subi une stimulation par l'ACTH (25 u Im 2 jours de suite). La réponse a été positive une fois, négative une fois (Obs. 9).

- Un test au métopyrone, dont on connaît la valeur pour apprécier la fonction corticotrope (METCALF - 59) (JAMES - 43), a été faite 3 fois : 2 fois (Obs. 3 et 7) il n'a entraîné aucune augmentation des 17 OH urinaires. Une fois (Obs. 4), on a noté une augmentation des 17 OH de près de 100 % par rapport au chiffre de base, témoignant de l'intégrité de la fonction corticotrope.

- Dans l'obs. 9, l'absence de réactivité de la surrénale après ACTH ne va à l'encontre du diagnostic d'insuffisance anté-hypophysaire. SHEEHAN (81) a pu montrer qu'à l'autopsie de malades ayant succombé de longues années après une nécrose hypophysaire du post-partum, il pouvait être très difficile de retrouver les surrénales réduites à un tissu minime envahi de sclérose. Dans ces cas, de fonctionnelle, l'insuffisance surrénale devient organique. CHAKMAKJIAN (12), à propos de 6 hypopituitarismes n'a pas noté d'élévation significative des stéroïdes urinaires après injection IV d'ACTH pendant 8 heures. Il attribue ce fait à ce que ces malades ont une atrophie surrénalienne telle que la surrénale ne peut répondre. Il en conclue que la stimulation par l'ACTH n'est pas un examen qui permet formellement de différencier l'insuffisance surrénale primaire et secondaire.

Si l'on considère l'hyponatrémie comme secondaire à un déficit des glucocorticoïdes par carence en ACTH, si l'on tient compte des données anatomiques pour 3 de nos malades (atrophie surrénalienne importante); on peut admettre que 10 de nos 12 malades ont un déficit corticotrope.

d) Fonction somatotrope

Elle n'a pas été étudiée chez nos malades.

Seule la malade 10 présentait une acromégalie et une insuffisance antéhypophysaire dissociée portant essentiellement sur la fonction gonadotrope. La vérification anatomique a révélé l'existence d'un adénome éosinophile de l'antéhypophyse.

Conclusion :

Nous voudrions insister sur 2 faits :

- sur le plan métabolique l'hypoglycémie et l'hyponatrémie avec hypernatriurie nous ont paru être d'excellents signes d'insuffisance antéhypophysaire ;

- sur le plan hormonal, la valeur du dosage global des gonadotrophines urinaires, examen simple à réaliser et très fidèle chez le sujet âgé. Parmi nos 12 malades, nous avons pu mettre en évidence 3 cas d'insuffisance antéhypophysaire dissociée : l'obs. 2 où la fonction thyroïdienne est normale, l'obs. 4 où la fonction corticotrope est normale, l'obs. 10 associant un hyperfonctionnement de la fonction STH et un déficit gonadotrope.

RABKIN (71) sur une étude portant sur 25 insuffisants antéhypophysaires note que c'est la fonction somatotrope (non étudiée dans notre série) qui est la plus touchée (25 cas); puis viennent FSH (22cas) ACTH (14cas) et TSH (12cas). Un tel

écart dans la fréquence de ces stimulines n'a pas été retrouvé dans notre série. Signalons que le déficit isolé d'une stimuline est exceptionnel. Dans une revue récente de la littérature, ODELL (66) relève 250 cas de déficit isolé en FSH, 10 cas en ACTH, 9 cas en TSH et 3 cas en STH dont une femme de 76 ans (Obs. de HEWER).

C- LE COMA HYPOPITUITARIEN

4 de nos malades ont présenté un coma hypopituitarien qui, pour 3, a été révélateur de l'insuffisance antéhypophysaire.

Le début du coma a été progressif chez 2 malades (Obs. 8 et 11), marqué essentiellement par une obnubilation croissante, brutale pour les 2 autres (Obs. 10 et 9) précédé par des troubles digestifs à type de diarrhées et de vomissements (Obs. 9).

Le coma est fébrile chez 3 malades sur 4. L'existence de la fièvre peut être en partie expliquée par des escharres (Obs. 8 et 11). Aucune cause infectieuse évidente n'a été notée pour l'Obs. 10 où la malade est décédée dans un tableau de coma hyperthermique.

1- Signes neurologiques :

Hypertonie généralisée sans signe d'atteinte pyramidale (Obs. 8). Coma sans signe de localisation (Obs. 9 et 10).

Syndrôme extra-pyramidal diffus (Obs. 11), mais celui-ci précédait le coma depuis 2 ans.

SHEEHAN (79) a voulu mettre en relation les signes neurologiques et l'existence ou non de la fièvre : l'hyperthermie s'accompagnant d'un coma spastique, l'hypo ou la normothermie,

d'un coma flasque. Etant donné l'âge avancé de nos malades, leur état plus ou moins grabataire, il nous semble difficile de faire un parallèle entre les signes neurologiques et la fièvre.

2- Biologiquement : l'hypoglycémie est nette à 0,55 g/l dans l'Obs. 3, légère dans l'Obs. 11 avec 0,85 g/l, normale pour les 2 autres observations.

L'hypoglycémie est un signe extrêmement fréquent au cours du coma hypopituitarien. Elle est très souvent la cause déclenchante du coma (ce qu'on peut supposer pour l'obs. 9) DECOURT (16).

Les troubles hydroélectrolytiques sont surtout marqués par une hyponatrémie majeure inférieure à 120 mEq chez 3 de nos malades. La chlorémie est normale. Les kaliémies sont soit normales soit légèrement abaissées. Ces troubles ioniques sont comme nous l'avons vu secondaires à une rétention hydrique et corrigés par restriction d'eau comme dans le syndrome de SCHWARTZ-BARTTER. De fait, SHEEHAN (79) insiste sur les comas déclenchés par une administration intempestive d'eau. L'hyponatrémie nous paraît là encore un signe biologique très suggestif de la nature hypophysaire du coma.

L'évolution du coma hypopituitarien est variable. Rapidement traité, la guérison se fait en très peu de temps, telles nos Obs. 9 et 10 où les malades ont repris conscience dès le lendemain de leur admission (la malade 10 est décédée un mois plus tard dans un tableau d'occlusion fébrile).

Le décès des Obs. 8 et 11 sont survenus, l'un, 8 jours après le début du coma, l'autre 3 semaines après le début du coma et sans la cause du décès, il faut peut-être tenir compte de l'âge des malades et du terrain (impotence fonctionnelle - escarres).

D- ETIOLOGIE DE L'INSUFFISANCE ANTEHYPOPHYSAIRE

a) Nous n'avons retrouvé aucune étiologie possible chez 7 malades soit 55 % de nos cas. Cette fréquence est plus élevée que celle évaluée par BRICAIRE qui estime à 40 % le nombre d'insuffisance antéhypophysaires dites idiopathiques et pense que cela est dû à l'insuffisance de nos moyens d'investigations.

b) Un traumatisme crânien comme cause de l'hypopituitarisme peut être envisagé à propos de l'Obs. 7 : ce malade avait eu à 43 ans un traumatisme crânien avec coma pendant 48 h. L'hypopituitarisme a été découvert 19 ans plus tard. Le traumatisme crânien est une étiologie rare de l'insuffisance antéhypophysaire.

Peu d'observations sont rapportées dans la littérature (DANIEL - 15, FONTAINE - 29, DE GENNES - 18, KLACHKO - 47, CULLAGH - 14, LINQUETTE - 55). Pour ce qui est des Obs. de DANIEL, de GENNES et de KLACHKO, il semble qu'il s'agisse plus d'une atteinte hypothalamique que d'une atteinte primitive de l'antéhypophyse. FONTAINE soulève deux hypothèses pathogéniques : la cause pourrait être une méningo encéphalite post-traumatique à moins qu'il ne s'agisse d'une lésion vasculaire à type de nécrose ischémique plus ou moins complète comme pour le syndrome de SHEEHAN (81).

c) Une tumeur hypophysaire est à l'origine de l'insuffisance antéhypophysaire dans l'obs. 3. Sur des arguments de fréquence et en l'absence de tous signes d'hyperpituitarisme associé, nous pensons qu'il s'agit d'un adénome chromophobe.

C'est en effet la tumeur de loin la plus fréquente qui s'accompagne d'hypopituitarisme (plus des 3/4 pour HENDERSON et PAILLAS - 69). C'est dans la 5ème décennie de la vie qu'elle

paraît être la plus fréquente mais peut se voir aussi au-delà de 60 ans : 29 sur les 132 cas de FURST (27), 14 sur les 60 cas de MOGENSEN (60), 12 sur les 104 cas de YOUNGHUSBAND (99), 4 sur les 60 cas de PAILLAS. Il est bien certain que l'âge où a été fait le diagnostic ne correspond pas toujours à celui du début de la maladie. Il peut exister un très long délai entre ces 2 dates (32 cas de 1 à 10 ans - 11 cas de 10 à 20 ans dans la statistique de PAILLAS). Les signes d'appel endocriniens réalisent environ 40 à 50 % des cas.

Il est assez fréquent que dans ces cas, l'insuffisance anté-hypophysaire soit dissociée (la fonction thyroïdienne étant la moins souvent touchée).

Les autres tumeurs s'accompagnant d'hypopituitarisme sont beaucoup moins fréquentes (méningiome du tubercule de la selle, gliome du chiasma, cholestéatome, métastase de l'hypophyse). Citons cependant les crâniopharyngiomes, beaucoup plus rares chez l'adulte que chez l'enfant. Peu d'observation de crâniopharyngiomes chez le vieillard ont été signalées (40, 96, 52, 86). Il faut noter que les 4 obs. de HERISHANU (40) ne présentaient pas de calcifications sellaires ou supra-sellaires.

d) Nous avons un cas (Obs. 10) associant une acromégalie et une insuffisance antéhypophysaire. L'histologie a précisé qu'il s'agissait d'un volumineux adénome éosinophile d'aspect angiomateux et présentant de vastes plages hémorragiques.

Dans la détermination de l'hypopituitarisme, on évoque 2 possibilités (TOURNIAIRE - 88),

- soit une compression du parenchyme glandulaire sain par l'adénome,

- soit un accident vasculaire intra-tumoral ou intra-sellaire pouvant entraîner une nécrose ischémique secondaire.

Dans ce cas là, l'hypopituitarisme s'installerait de façon aiguë (SUMMERS et MIROUZE - 84).

e) L'hypopituitarisme d'un de nos malades (Obs. 11) est vraisemblablement secondaire à une hypophysectomie dont on ne connaît pas la raison. L'insuffisance antéhypophysaire n'a été diagnostiquée que 25 ans après l'acte chirurgical. Les données de l'autopsie font penser à une hypophysectomie totale. On conçoit mal alors, que cette malade ait pu vivre 25 ans sans traitement substitutif. Il est plus vraisemblable que cette hypophysectomie n'ait été que partielle à moins que comme l'a décrit LINQUETTE (56), il ait existé une régénérescence progressive des reliquats microscopiques.

E- LE TRAITEMENT DES INSUFFISANCES ANTEHYPOPHYSAIRES

Le traitement du panhypopituitarisme chronique de l'adulte est bien codifié en remédiant aux diverses insuffisances endocriniennes par l'administration des hormones propres à chaque glande (un traitement substitutif par les stimulines ne peut être réalisé en raison de la formation rapide d'Ac. rendant les sujets réfractaires). WHITAKER - 92. Le traitement du panhypopituitarisme du vieillard est sensiblement identique à ceci près qu'il n'est pas nécessaire de pallier à l'insuffisance gonadotrope, qu'il faut être très prudent quant aux doses d'hormones à administrer, surtout l'hormone thyroïdienne.

S'il existe des signes cliniques ou biologiques d'insuffisance cortico-surrénalienne, le traitement substitutif corticoïde doit être commencé soit avant, soit en même temps que l'opothérapie thyroïdienne, ceci afin d'éviter un collapsus,

voire un coma. On emploie l'hydrocortisone ou la cortisone à une dose moyenne de 10 à 20 mg par jour en 2 ou 3 prises. Ces doses sont amplement suffisantes.

Il n'est pas nécessaire d'y adjoindre des minéralo-corticoïdes puisque, comme nous l'avons vu, la sécrétion d'aldostérone ne dépend pratiquement pas de l'antéhypophyse.

L'opothérapie thyroïdienne est commencée en même temps ou quelques jours après l'opothérapie surrénalienne. Les doses de départ doivent être très faibles (1 à 2 cg d'extrait thyroïdien au maximum) pour être très progressivement augmentées sous contrôle clinique et électrocardiographique. En règle générale, une dose définitive de 4 à 6 cg/jour est suffisante. L'extrême prudence dans les doses d'extrait thyroïdien à donner est dûe aux risques d'accidents coronariens qui peuvent être fréquents et parfois dramatiques chez le vieillard. Notre Obs. 4 illustre parfaitement ce fait : le passage au bout de 8 jours de 2 à 5 cg d'extrait thyroïdien a entraîné d'importants signes électriques d'ischémie coronarienne qui ont totalement régressé lorsque la dose d'extrait thyroïdien a été ramenée à 3 cg d'extrait thyroïdien.

Le traitement substitutif thyroïdien et surrénalien doit être continué à vie en sachant augmenter les doses en cas de n'importe quel stress possible.

Rappelons que sédatifs, opiacés, anesthésiques, déjà dangereux chez le vieillard en bonne santé, doivent être proscrits dans la mesure du possible chez l'insuffisant antéhypophysaire, que tout hypoglycémiant même à dose infime peut être mortel (Obs. 12).

L'évolution clinique et biologique est favorable sous traitement substitutif.

Les meilleurs signes cliniques de guérison nous semblent être la disparition de l'asthénie et surtout l'amélioration du psychisme des malades qui reprennent goût à la vie et vaquent de nouveau à leurs occupations habituelles.

Le pouls, le réflexogramme achilléen, la natrémie, la glycémie paraissent être les meilleurs signes de surveillance d'une insuffisance antéhypophysaire.

Les complications du traitement sont rares en dehors des complications coronariennes. Nous avons vu l'apparition d'un volumineux ulcère de la P.C. sous traitement substitutif dans l'Obs. 7 Il n'est absolument pas prouvé que l'hydrocortisone soit la cause directe de cet ulcère. Il est inhabituel d'observer des ulcères de l'estomac chez l'insuffisant antéhypophysaire non traité. La survenue d'ulcère au cours de l'hypopituitarisme traité n'est pas plus fréquente que dans une population témoin. On peut donc conclure que l'hydrocortisone n'a été qu'indirectement la cause de l'ulcère et de ce fait, ne doit pas être arrêtée. Le seul risque est celui de la perforation, de l'hémorragie comme pour tout ulcère, mais qui, ici peut entraîner une brusque décompensation de l'insuffisance surrénale. Aussi, pour notre malade, nous nous demandons s'il ne serait pas préférable d'opérer à froid sous bonne couverture hormonale plutôt que de risquer un accident aiguë.

Le traitement du coma hypophysaire :

C'est bien sûr, un traitement d'urgence qui nécessite en plus des gestes de réanimation respiratoire habituels :

- le réchauffement en cas d'hypothermie (seul ce geste a pu faire sortir les malades de leur coma, SHEEHAN - 79) ;

- l'injection IV de sérum glucosé hypertonique en cas de forme hypoglycémique sévère ;

- une hormonothérapie cortisonique à fortes doses (environ 200 mg/24h en IM, ou mieux en IV). Les hormones minéralo-corticoïdes ne paraissent absolument pas nécessaires ;

- l'hormonothérapie thyroïdienne ne devra pas être faite d'emblée mais qu'après la mise en route du traitement cortisonique et à doses très prudentes ;

- la réhydratation hydrosodée doit être adaptée en fonction des ionogrammes sanguins et urinaires, en sachant le risque de surcharge sodée et acqueuse, car l'hyponatrémie, comme nous l'avons vu, est en grande partie due à une rétention d'eau.

Conclusion : nous rapportons 12 cas d'insuffisances antéhypophysaires chez le vieillard. Si la fréquence de cette insuffisance endocrinienne ne paraît pas très grande chez les sujets âgés (12 cas en 10 ans), il faut savoir néanmoins y penser devant des vieillards pâles, asthéniques, sans pilosité et ne pas mettre ces signes sur le compte de la sénescence.

Une fois le diagnostic envisagé, il est alors facile de l'affirmer par les dosages hormonaux, de réalisation aisée et de grande fidélité (FSH urinaire, iodémie, cortisolémie).

Tout retard du diagnostic risque d'être grave par la survenue inéductable d'un coma hypopituitarien souvent mortel.

La thérapeutique substitutive entraîne une amélioration de tous les signes cliniques. Les complications du traitement doivent être évitées par des doses hormonales modestes et une surveillance régulière.

TABLEAU DES EXPLORATIONS HORMONALES

Obs.	I	2	3	4	5	6	7	8	9	10	II	I2
FSH	<3us	<3us	<3us	<3us	<3us	<3us	<3us		<3us	<3us		
I ₁₃₁		nl		11		5	13		14			
				28		14	24		24			
I ₁₃₁ après TSH				28		11						
				54		21						
I. Hormonal $\mu\text{g}/100\text{ ml}$	1,2		3,4	3	5,2	3			1,6			
Hamols K γ												7,5%
17 OH mg/24h			0,9	1,7	2,6	1	1,53		2,4	10 mg/l		
17 CETO mg/24h		1	0,8	3,6	2,4	2,2	1,15		4	4 mg/l		1,8
Cortisol plasmatique $\mu\text{g}/100\text{ ml}$	13 μg			3 μg								
test au métopyrone			(-)	(+)			(-)					
test ACTH							(+)		(-)			

C O N C L U S I O N

Nous rapportons 12 cas d'insuffisance antéhypophysaire chez le vieillard. Si la fréquence de cette insuffisance endocrinienne ne paraît pas très grande chez les sujets âgés (12 cas en 10 ans), il faut savoir néanmoins y penser devant des vieillards pâles, asthéniques, sans pilosité et ne pas mettre ces signes sur le compte de la sénescence.

Une fois le diagnostic envisagé, il est alors facile de l'affirmer par les dosages hormonaux, de réalisation aisée et de grande fidélité (FSH urinaire, iodémie, cortisolémie). Tout retard du diagnostic risque d'être grave par la survenue inéluctable d'un coma hypopituitarien souvent mortel.

La thérapeutique substitutive entraîne une amélioration de tous les signes cliniques. Les complications du traitement doivent être évitées par des doses hormonales modestes et une surveillance régulière.

VU : LE DOYEN

Signé : CASTAIGNE

VU : LE PRESIDENT

Signé : BERTHAUX

VU et Permis d'Imprimer

Le Recteur d'Académie

Signé : MALLET

B I B L I O G R A P H I E

- 1- AHMED (A.B.J.), GEORGE (B.C.), GONZALES-AUVERT (C.),
DINGMAN (J.F.) - Increased plasma arginine vasopressin
in clinical adreno cortical insufficiency and its inhibition
by glucocorticoids.
J. Clin. Investig. 46, 111, 1967.
- 2- AUBRY (R.N.), NANKIN (H.R.), MOSES (A.M.), STREETENO (H.P.) -
Measurement of the osmotic threshold for vasopressin release
in human plasma subjects and its modifications by cortisol.
J. Clin. Endocrinol. 25, 1481, 1965.
- 3- BAKKE (J.L.), LAWRENCE (N.L.) - The thyroid stimulating hormone
content of the human hypophysis.
J. Clin. Endocrinol. 19, 35, 1959.
- 3bis - BASTENIE (P.A.) - Les thyroïdites chroniques latentes.
Probl. Actuels d'Endocrinol. et Nutrition. Paris 1959.
- 4- BERTHAUX (P.), MOULIAS (R.) - Apport immunologique à la
pathologie thyroïdienne.
Revue de Méd. 21, 1222, 1970.
- 5- BERTHAUX (P.), BRIBET (F.) - Etiologie de l'insuffisance
thyroïdienne de l'adulte.
Revue du Praticien, 28, 2085, 1968.
- 6- BERTHAUX (P.), BOUCHON (J.P.), SCHAEFFER (A.), MOULIAS (J.P.)
Panhypopituitarisme latent chez un homme de 80 ans.
Revue Française de Gériat. 12, 2085, 1968.
- 7- BETHUNE (J.E.), NELSON (D.H.) - Hyponatremia in hypopituitarism.
New England J. Méd. 272, 771, 1965.
- 8- BOTTARI (P.M.) - Ciba foundation colloquia on endocrinology
Boston. Brown Little and Compagny - Vol. 13, 275, 1960.
- 9- BRICAIRE (H.), LEPRAT (J.) - Les grands cadres cliniques
et étiologiques de l'insuffisance antéhypophysaire.
Revue du Prat. 17, 3925, 1967.

- 10- CALLOWAY (N.O.), FOLEY (C.F.), LAGERBLOOM (P.) -
Un certainties in gériatric data.
J. Am. Géront. Soc. 13, 20, 1965.
- 11- CARTLIDGE (N.E.F.), BLACK (M.M.), HALL (M.R.F.), HALL (R.)
Pituitary function in the ederly.
Geront. Clinica 12, 65, 1970.
- 12- CHAKMAKJIAN (Z.H.), NELSON (H.), BETHUNE (J.E.) -
Adrenocortical failure in panhypopituitarism
J. Clin. Endocrino. 28, 259, 1968.
- 12 bis - CHOMETTE (G.), AURIOL (M.), BROCHERIOU (C.),
PINAUDEAU (Y) - La thyroïdite lymphocytaire latente
chez le vieillard.
Ana. Anat. Path. 11, 55, 1966.
- 13- COOKE (R.), LINDERMAN (R.D.), ADLER (S.), TURIN (M.),
WALKER (W.G.) - Persistant antidiuresis with hypoaldos-
téronism and sodium wasting in hypopituitarism.
Am. J. of Mèd. 47, 653, 1969.
- 14- CULLAGH (E.P.), SCHAFFENBURG (C.A.) - Anterior pituitary
insufficiency following skull fracture.
J. Clin. Endocrino. 13, 1283, 1953.
- 15- DANIEL (P.M.), PRICHARD (M.M.L.), TREIP (C.S.) -
Traumatic infraction of the anterior lobe of the pituitary
gland.
Lancet 2, 927, 1959.
- 16- DECOURT (J.), MICHARD (J.P.), MAUNAND (B.) -
Comas endocriniens
Revue du Prat. 16, 3735, 1966.
- 17- DEFIBREUX (J.), REYES (F.), ALBEAUX-FERNET (M.) -
Insuffisance hypophysaire survenue chez un acromégale,
20 ans après intervention chirurgicale.
Sem. Hop. Paris 44, 291, 1968.
- 18- DE GENNES (J.L.), BRICAIRE (H.), TOURNEUR (R.), MOREAU (L.)
BEN AYED (H.) - Un cas de panypopituitarisme chez l'homme
par lésion hypothalamique traumatique.
Bull. Soc. Mèd. Hop. Paris 5, 397, 1963.

- 19- DINGMAN (J.F.), DESPOINTES (R.H.) - Adrenal steroid inhibition of Vasopressin release from the neurohypophysis of normal subjects and patients with Addison's disease. J. Clin. Invest. 39, 1851, 1960.
- 20- DOMONKOS (A.N.) - The aging skin
Cutis 4, 539, 1968.
- 21- DONIACH (D.), ROITT (I.M.) - Clinical application of thyroid auto antibody tests in clinical aspects of immunology.
P.G.H. Gell and R.R.A. Coombs, Blackwell.
Scientific publication Oxford 1963.
- 22- EINHORN (J.), WIKHOLM (G.) - Hypothyroidism after external irradiation of the thyroid region.
Radiology 88, 326, 1967.
- 23- EVERITT (A.V.) - Pituitary gland; Relation to aging and diseases of old age.
Postgrad Med. (Minneapolis), 40, 644, 1966.
- 24- FLOOD (M.) - The metabolism and secretion of aldosterone in elderly subjects.
J. Clin. Invest. 46, 960, 1967.
- 25- FRANCHIMONT (P.), POIZAT (G.), VALCKE (J.C.), VAN-CAUWENBERGE (H.) - Etude du taux des gonadotrophines chez la femme et de certains mécanismes réglant la sécrétion.
Acta Endocrinologique 57, 1968.
- 26- FREYCHET (P.), ROSSELIN (G.), DOLAIS (J) - Dosage radio immunologique de l'hormone thyroïdienne hypophysaire dans le plasma sanguin.
Presse Médicale, 77, 13, 1969.
- 27- FURST (E.) - On chromophobe pituitary adenoma. A review of 131 cases.
Acta Méd. Scand. Supplément 452, 1966.
- 28- FRIESEN (H.), ASTWOOD (E.B.) - Hormones of the anterior pituitary body.
New England J. of Med. 272, 1216-1272-1328, 1965.
- 29- FONTAINE (G.), GNANEY (D.K.), TRANNO (J.M.), FARRIAUX (J.P.), WOLTER (R.) et MULLER (P.) - Panhypopituitarisme d'origine hypothalamique secondaire à un traumatisme crânien.
Ann. Pédiatrie, 16, 190, 1969.

- 30- GILBERT-DREYFUS, SEBAOUN (J.), DELZANT (G.), OUTZEKHOVSKY (G.) - Exploration de la fonction thyroïdienne dans le panhypopituitarisme.
Ann. Endocrino. 25, 699, 1964.
- 31- GERSHBERG (H.) - Growth hormone content and metabolic action of human pituitary gland.
Endocrinology 61, 160, 1957.
- 32- GOUDIE (R.B.), ANDERSON (J.R.), GRAY (K.G.) - Complement fixing anti-thyroid antibodies in hospital patients with asymptomatic thyroid lesion.
J. Path. and Bact. 77, 389, 1959.
- 33- GRAD (B.) - Plasma and urinary corticosteroids in young and old persons.
J. Gerontology 22, 66, 1967.
- 34- GREEN (M.F.) - Hypothalamic-pituitary-adrenal function in the elderly.
Geront. Clinica (Basel) 10, 334, 1968.
- 35- GREENWOOD (F.C.), LANDON (J.), STAMP (T.C.B.) - The plasma sugar, free fatty acid, cortisol and growth hormone : réponse to insulin.
J. Clin. Invest. 25, 429, 1966.
- 35bis - GROOVER (T.A.), CHRISTIE (A.C.), MERRITT (E.A.), CDE (F.O. Mc PEACK (E.M.)), - Roetgen irradiation in the treatment of hyperthyroidism.
J.A.M.A. 92, 1730, 1929.
- 36- GROSS (F.) - Control of aldosterone secretion by the renine angiotensin and by corticotropin.
Advances in Int. Med. 14, 281, 1968.
- 37- GRUNEWALD (L.), HEUGEL (M.) - Dosage immunologique de l'hormone lutéinisante urinaire chez l'homme, la femme et l'enfant.
Presse Méd. 77, 295, 1969.
- 37bis- GUINET (P.), TOURNIAIRE (J.) - Etude clinique de la Ménopause.
J. Mod. Lyon. 44, 31, 1963.
- 38- HAMILTON (J.B.), CATCHPOLE (H.R.), HAWKE (C.C.) -
J. Clin. Endocrino. 5, 203, 1945.

- 39- HELLER (A.L.), SHIPLEY (R.A.)
Endocrine studies in the aging.
J. of Clin. Endocrino. II. 945. 1951
- 40- HERISHANU (M.D.) -
Craniopharyngioma in aged patients
J. of Am. Geriatrics Society, 18, 261, 1970.
- 41- HOCHSTAEDT (R.B.), REICHENBACH (B.) -
The process of aging and adrenocortical activity
Geront. Clinica. 3, 55, 1961.
- 42- HICKLER (R.B.) -
The adrenal and aging
J. Am. Geriatry Society 10, 22, 1962.
- 43- JAMES (V.H.T.), LANDON (J.) -
Etude de l'insuffisance cortico-surrénalienne.
Triangle 7, 120, 1967.
- 44- JOHNSEN (S.G.) -
A clinical routine method for the quantitative determination of gonadotrophine in 24 hours urine
Acta Endocrino. 31, 209, 1959.
- 45- JOUAN (P.), SAMPEREZ (S.)
Nouvelles preuves de l'action de l'ACTH sur la biogénèse de l'aldostérone.
Société Biologique 158, 483, 1964.
- 46- KAALUD-JENSEN (H.), BLICHERT-TOFT (M.) -
Serum corticotrophin, plasma cortisol and urinary excretion of 17 ketogenicsteroids in the elderly.
Acta Endocrino (Copenhagen) 66, 25, 1971.
- 47- KLACHKO (D.M.), WINER (N.), BURNS (T.W.), WHITE (J.E.) -
Traumatic hypopituitarism occurring before puberty. Survival 35 years untreated.
J. Clin. Endocrin. 28, 1768, 1968.
- 48- KELLER (P.J.) -
Immunochemical LH estimation in young and post menopausal women.
Acta Endocrin. Supplément 141, 105, 1969.

- 49- KLEEMAN (C.R.), CZACZKES (J.W.), CUTLER (R.)
Mechanisms of impaired water excretion in adrenal and pituitary insufficiency. Antidiuretic hormone in primary and secondary adrenal insufficiency.
J. Clin. Invest. 43, 1641, 1964.
- 50- KLIMAN (R.), DUFAU (M.L.) -
Aldosterone secretory reserve in anterior pituitary insufficiency.
Clin. Res. 14, 282, 1966.
- 51- LEDERER (J.), BATAILLE (J.P.) -
La fonction thyroïdienne du vieillard et sa réponse à la TSH.
Rev. Fr. de Gêront. 1970.
- 52- LERMAN (J.) -
Case records of the Massachusetts general hospital.
New England J. of Med. 1228, 1965.
- 53- LARON (J.) -
Serum growth hormone in old age.
J. Israël Méd. Ass. 73, 375, 1966.
- 54- LINQUETTE (M.) -
Les panhypopituitarismes antérieurs de l'adulte.
Lille Médical 11, 1121, 1966.
- 55- LINQUETTE (M.), FOSSATI (P.), MAY (J.P.) -
Une observation exemplaire d'hypopituitarisme globale d'origine hypothalamique.
Lille Médical, 8, 669, 1963.
- 56- LINQUETTE (M.), FOSSATI (P.), LEFEBRE (J.) -
Les insuffisances hypophysaires après hypophysectomie.
Aspect clinique et traitement.
Revue du Praticien, 17, 4001, 1967.
- 57- MAC GAVACK (T.H.), SEEGARS (S.) -
Status of the thyroid gland after age 50.
Metabolism 8, 136, 1959.
- 58- MARKSON (J.L.), FLATMAN (G.E.) -
Myxoedema after deep X-Ray therapy to the neck.
Brit. Méd. J. 1, 1228-1965.
- 59- METCALF (M.G.) -
The metopirone test of pituitary cortico-tropin release - evaluation of IQI tests.
Am. J. Med. 45, 176, 1968.

- 60- MOGENSEN (E.F.) -
Chromophobe adenome of pituitary gland. A follow up studie
on 60 surgical patients.
Acta Endocrino. 24, 135, 1957.
- 61- MORNEX (R.), PEYRIN (J.O.), GERGER (M.), FRANCHET-SASSOLAS(G.)
L'insuffisance thyroïdienne dans l'hypopituitarisme.
Prob. Actual. Endocrino. 8, 199, 1964.
- 62- MOSCA (L.), BERTOLI (G.), BARONI (C.) -
L'asse ipotalamo-ipofisario nella eta avanzata.
Giorn. Geront. 14, 785, 1966.
- 63- MOSTBECK (A.) -
Die Schilddrüse in Alter.
Wien. Klin. Wschr. 72, 252, 1960.
- 64- NERUP (J.), LINDHOLM (J.), SOBOG (M.), HALBERG (P.) -
Organ specific antibodies in idiopathic panhypopituitarism,
primary thyroïd and adrenal insufficiency.
Acta Med. Scand. 185, 293, 1969.
- 65- ODELL (W.D.), WILBERG (J.F.), PAUL (W.F.) -
Radioimmunoassay of thyrotropin in human serum.
J. Clin. Invest. 46, 953, 1967.
- 66- ODELL (W.D.) -
Isolated deficiencis of anterior pituitary hormones :
symptomes and diagnosis.
JAMA 197, 1006, 1966.
- 67- OVERSTREET (E.W.) -
Endocrine management of the geriatric women.
Am. J. Obst. Gyn. 95, 354, 1966.
- 68- PALLONE (E.), MICHELI (G.) SABA (C.) -
Alcuni aspetti di fisiologica cortico surrenalica nell
eta senil.
Folia Endocrino Roma 16, 620, 1966.
- 69- PAILLAS (J.) -
Considérations sur l'évolution des adénomes de l'hypophyse
Marseille Med. 102, 667, 1965.
- 70- PANSU (D.), VIGNON (G.), VALLON (J.J.) -
Les corticostéroïds urinaires chez le vieillard
Revue Lyon Méd 12, 293, 1963.

- 71- RABKIN (M.T.), FRANTZ (A.G.) -
Hypopituitarisme. Study of growth hormone and other
endocrin fonction.
Ann. Int. Med. 64, 1197, 1966.
- 72- RANDALL (R.V.) -
The pituitary body and aging.
J. Am. Geront. Soc. 10, 6, 1962.
- 73- ROSS (E.), VAN'THOFF (W.), CRABBE (J.), THORN (G.W.) -
Aldosterone excretion in hypopituitarism and after
hypophysectomie in man
Am. J. Med. 28, 229, 1960.
- 74- ROSSELIN (G.), DOLAIS (J.) -
Dosage de la FSH par la méthode radio immunologique.
Presse Med. 75, 2027, 1967.
- 75- SALTIEL (H.), LUTON (J.P.) -
Diagnostic biologique des insuffisances antéhypophysaires.
Revue du Praticien, 17, 3977, 1967.
- 76- SILVERBERG (A.), RIZZO (F.), KRIEGER (D.T.) -
Nycthemeral periodicity of plasma 17 OHCS levels in ederly
subjects.
J. Clin. Endocrino. 28, 1661, 1968.
- 76bis- SAMUELS (C.T.) -
Effet of aging in the stéroïd métabolism as reflected
in plasma levels. In Homme and the Ageing process.
Académie Presse New-York, 1956.
- 77- SHEEHAN (H.L.) -
Le coma dans les maladies endocriniennes.
Prob. Actual. Endocrinol, 5, 157, 1961.
- 78- SHEEHAN (H.L.) -
Les aspects cliniques de l'hypopituitarisme.
Revue Lyon Med. 1105, déc. 1963.
- 79- SHEEHAN (H.L.) -
Le coma hypopituitarien
Marseille Méd. 95, 559, 1958.
- 80- SHEEHAN (H.L.) -
Simond's disease due to post partum necrosis of anterior
pituitary
Quart J. Med. 8, 277, 1939.

- 81- SHEEHAN (H.L.), ALBEAUX-FERNET -
L'insuffisance hypophysaire du post partum par nécrose
du lobe antérieur.
E.M.C. Vol. Endocrino. 10. 019 D10, 1, 1965
- 82- SHEEHAN (H.L.) -
Hypopituitarisme atypique.
Revue Lyon Méd. 1121, Déc. 1963.
- 83- SPENCER (S.K.), KIERLAND (R.R.) -
The aging skin : problems and their causes.
Geriatrics 25, 81, 1970.
- 84- SUMMERS (V.K.), MIROUZE (J.) -
Syndrome d'hypopituitarisme et acromégalie.
Presse Médicale 65, 848, 1957.
- 85- TAUROG (A.), TONG (W.), CHAIKOFF (J.) -
Endocrinology, 62, 646, 1958.
- 86- TIBERIN (P.), GOLBERG (G.), SCHWARTZ (A.) -
Cranio-pharyngiomas in the aged.
Neurology (Minneapolis) 8, 51, 1958.
- 87- TUCCI (J.), ESPINER (E.), JAGGER (P.), LAULER (D.) -
The effect of metopirone upon aldosterone secretion
in man.
Clin. Res. 14, 289, 1966.
- 88- TOURNIAIRE (J.), GUINET (P.) -
L'hypopituitarisme des tumeurs hypophysaires
Revue du Prat. 17, 3955, 1967.
- 89- UOZUMI (T.) -
Urinary steroids of healthy subjects from childhood
to old age.
Acta Endocrino. 61, 17, 1969.
- 90- VALLOTON (M.B.), PRETELLY (J.Y.), FORBES (J.P.) -
Distinction between idiopathic primary myxedema and
secondary pituitary hypothyroidism by the presence of
circulating thyroid antibodies.
J. Clin. Endocrino. Métab. : 27, 1, 1967.
- 91- VIGNALOU (J.), BOUCHON (J.P.) -
L'andropause existe-t-elle ?
Revue du Praticien 15, 2065, 1965.

- 92- WHITAKER (S.R.F.), WHITEHEAD (T.P.) -
The diagnosis and treatment of hypopituitarism.
Brit. Med. J. 2, 265, 1954.
- 93- WIDE (L.), GEMSELL (C.) -
Acta Endocrin. 39, 539, 1962.
- 94- WILKINSON (R.), HALL (R.), COOPER (A.), NEWELL (D.J.) -
Plasma non esterified fatty acids in the diagnosis of
hypopituitarism.
Scottish Society for Exp. Med. Oct. 1968.
- 95- WILLIAM (C.), HOLLIS (M.D.) -
The aged thyroid gland.
Geriatrics 23, 124, 1968.
- 96- WITT (J.A.), COLLIN (S.) -
Craniopharyngioma in patients more than 60 years of age.
J. of Neuro surgery 12, 354, 1955.
- 97- WOLF (J.) -
Influence of the age on skin relief in man.
Folia Morph. (Praha), 18, 262, 1970.
- 98- YALLUTON (D.M.) -
In "case records of the Massachussets general hospital"
New England J. Med. 273, 549, 1965.
- 99- YOUNGHUSBAND (O.Z.), HORRAX (G.), HURXTHAL (L.M.),
HARE (H.F.), POPPEN (J.L.) -
Chromophobe pituitary tumors diagnosis.
J. Clin. Endocrin. 12, 611, 1952
- 100- ZERNY (C.J.) -
Hypopituitarism in the aged.
Canad. Med. Ass. J. 76, 962, 1957.

